

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1929-1930 — N° 200

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'HYDRARGYRUM CUM CRETA

ET A

LA RECHERCHE TOXICOLOGIQUE DU MERCURE

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Mention " PHARMACIE "

présentée et soutenue publiquement le Samedi 1^{er} mars 1930

PAR

Gaston-Marie-Antoine-Saturnin VITTE

PRÉPARATEUR DE CHIMIE

INGÉNIEUR CHIMISTE

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

PHARMACIEN DES HÔPITAUX

DOCTEUR EN MÉDECINE

Né à ROMAGNAT (Puy-de-Dôme), le 21 août 1897.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CHELLE, professeur.....	Président.
		DUPOUY, professeur.....	Juges.
		LABAT, professeur.....	
		GOLSE, agrégé.....	

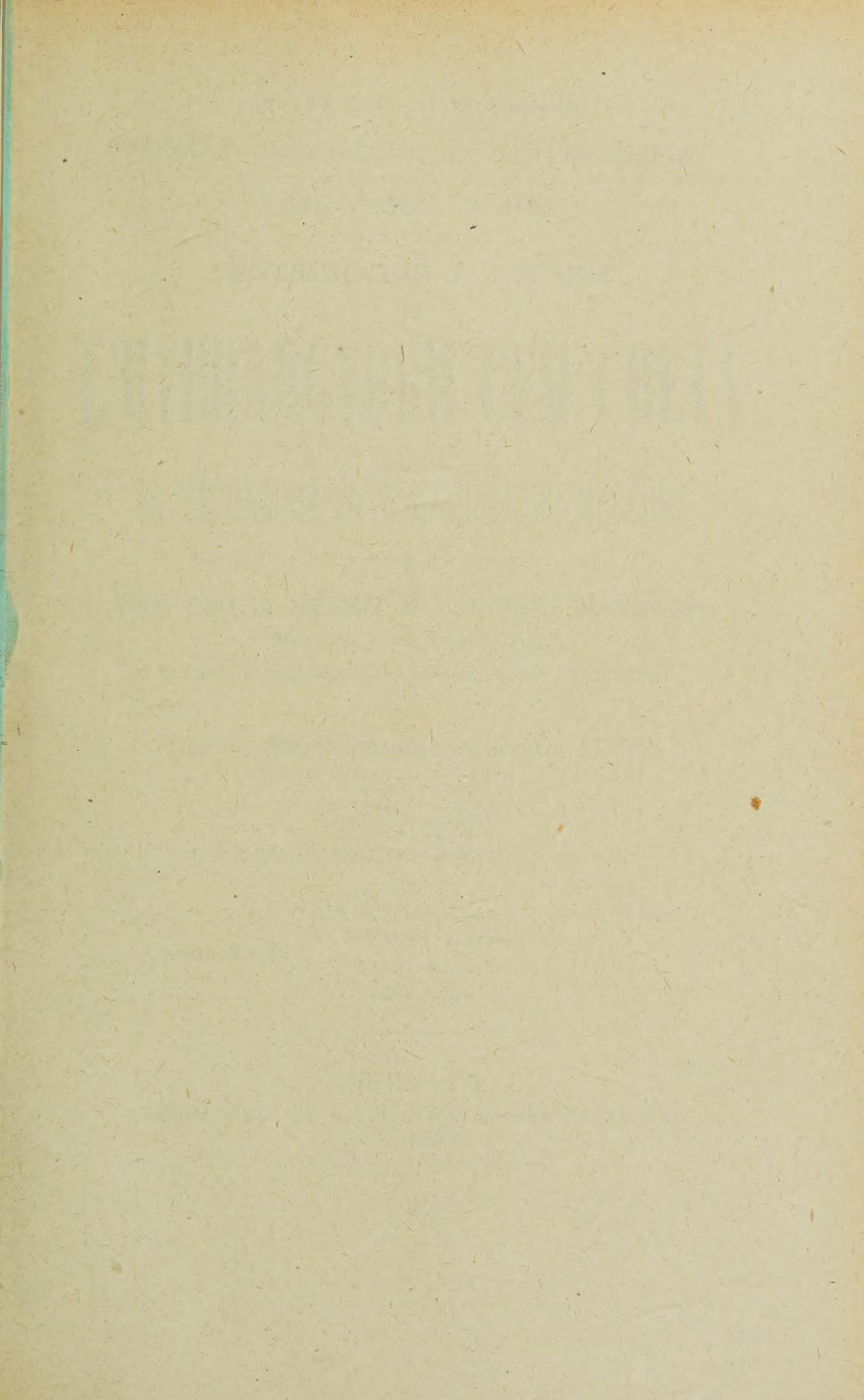
BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1930



UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1929-1930 — N° 200

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'HYDRARGYRUM CUM CRETA

ET A

LA RECHERCHE TOXICOLOGIQUE DU MERCURE

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE BORDEAUX

Mention " PHARMACIE "

présentée et soutenue publiquement le Samedi 1^{er} mars 1930

PAR

Gaston-Marie-Antoine-Saturnin VITTE

PRÉPARATEUR DE CHIMIE

INGÉNIEUR CHIMISTE

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

PHARMACIEN DES HÔPITAUX

DOCTEUR EN MÉDECINE

Né à ROMAGNAT (Puy-de-Dôme), le 21 août 1897.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CHELLE, professeur.....	Président.
		DUPOUY, professeur.....	{ Juges.
		LABAT, professeur.....	
		GOLSE, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX



M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

LANELONGUE, POUSSON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE, LE DANTEC.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	VERGER	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	MAURIAC.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie.....	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants.....	CRUCHET.
Anatomie.....	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGÈS.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEÏLLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	SELLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM. DELAUNAY (Physiologie), MICHELEAU, LEURET, DUPÉRIÉ (Médecine générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
Histologie.....	LACOSTE.	id.....	JEANNENEY.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	id.....	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	LOUBAT.
Médecine générale.....	CREYX.	Obstétrique.....	PERY.
id.....	N.	id.....	N.
id.....	AUBERTIN.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	DAMADE.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	PIÉCHAUD.	Pharmacie.....	GOLSE.
Maladies mentales.....	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Puériculture.....	N.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Démonstrations et préparations pharmac..	N.
Accouchements.....	PERY.	Pharmacie chimique.....	GOLSE.
Ophtalmologie.....	CABANNES.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. MM. N.

Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FAMILLE

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHELLE

*Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Bordeaux.*

*Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'HYDRARGYRUM CUM CRETA
ET A
LA RECHERCHE TOXICOLOGIQUE DU MERCURE

INTRODUCTION

Ce qu'on est convenu d'appeler l'« extinction », c'est-à-dire la division à l'extrême du mercure dans divers excipients, a toujours présenté de réelles difficultés.

On s'en rendra compte aisément si l'on considère le nombre considérable de travaux dont, par exemple, a fait l'objet la seule préparation de la pommade mercurielle, qu'il s'agisse soit du *modus operandi* lui-même, soit, plus fréquemment encore, de la grande diversité des adjuvants proposés pour faciliter l'extinction du métal dans l'axonge benzoïnée.

Les mêmes difficultés se retrouvent lorsqu'il s'agit d'éteindre le mercure dans la craie, pour la préparation de l'*hydrargyrum cum creta*.

Ce médicament, d'un usage assez courant en Angleterre, est peu employé en France. Le Codex français ne le mentionne même pas, et l'Officine de Dorvault, ainsi que quelques formulaires, ne donnent, à son sujet, que de bien vagues indications.

Toutefois, ces temps derniers, quelques pharmaciens de Bordeaux et nous-même avons été amenés, sur la demande de médecins, à exécuter ce remède. Malgré des recherches bibliographiques approfondies, destinées à nous éclairer sur sa préparation, son absorption, son élimination, son action thérapeutique, nous n'avons rien trouvé, ou à peu près, de précis sur ces divers points. C'est ainsi que nous avons été amené à faire à ce propos les recherches personnelles dont l'exposé fera l'objet de ce travail.

Après un court historique de l'emploi thérapeutique du mercure et particulièrement du mercure divisé, nous étudierons la préparation du mercure à la craie, c'est-à-dire les méthodes permettant d'obtenir ce médicament avec le moins de temps et le moins de peine possible, tout en y fixant un poids déterminé de mercure pur, totalement et parfaitement éteint.

Nous exposerons, ensuite, les expériences qui nous ont permis d'établir que ce médicament fournit bien du mercure à l'organisme, puis nous terminerons par l'étude de son action thérapeutique.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

EMPLOI DU MERCURE METALLIQUE ET SPECIALEMENT DU MERCURE DIVISE

Le mercure est connu depuis l'antiquité comme agent thérapeutique; l'ouvrage le plus ancien du monde où il est question de ce métal appliqué au traitement de la syphilis est le *Hoang ty mie king*, dont l'auteur vivait, probablement, 2.000 ans avant notre ère [1]. Dans l'Inde, l'origine de ce traitement remonte aux temps les plus reculés. Les Egyptiens le mentionnent en 431 avant Jésus-Christ. Chez les Grecs, Théophraste en signale l'emploi au début du iv^e siècle; il était appelé « vif-argent ».

L'exploitation très ancienne des mines de mercure, en Espagne, est fort bien connue, grâce aux écrits des auteurs latins et grecs. C'est ainsi que Dioscoride raconte que les ouvriers travaillant dans ces mines se couvraient la figure avec une vessie pour se défendre contre les vapeurs mercurielles, très dangereuses à respirer.

Il ne semble pas, toutefois, que le mercure ait été largement employé en thérapeutique par les Grecs et les Romains; ses propriétés vénéneuses le faisaient délaissier et Galien le rangeait au nombre des substances délétères.

Le cinabre est cité par quelques auteurs comme entrant

dans certains liniments, mais son emploi devait être tout à fait exceptionnel.

C'est sous l'influence des médecins arabes que le mercure fut employé dans la fabrication d'onguents, d'emplâtres destinés au traitement des maladies de la peau. Mais la grande vogue du mercure ne date que du xv^e siècle, époque où la syphilis se répandit d'une façon intense en Europe.

La syphilis, si elle existait en Europe avant le xv^e siècle, ne fut guère considérée que vers cette époque, comme une maladie nouvelle. Les médecins d'alors refusaient de soigner les malades qui en étaient atteints; Laurent Prisius, médecin à Metz [2], écrivait : « Les pauvres gens attaqués par ce mal furent, au commencement, bannis de la société humaine comme autant de cadavres pourris et contraints d'habiter les champs et les forêts, les médecins ne voulant pas se mêler de traiter ce mal. »

Le traitement des ulcérations par les emplâtres contenant du vif argent donna de si bons résultats dans cette maladie que l'emploi du mercure se généralisa, sous forme d'emplâtres (dont le plus célèbre fut celui que préconisa Jean de Vigo), d'onguents, de fumigations. Il ne fut pas seulement employé sous forme de « mercure cru », mais plusieurs composés mercuriels étaient déjà connus; Paracelse (1493-1541) conseille, dans les affections syphilitiques et par application externe, le précipité *per se*, ou précipité rouge, le turbith minéral, le sublimé blanc; cependant, l'administration du mercure à l'intérieur semble dater de 1543, et ce fut le botaniste Petrus Andreas Matholus qui préconisa l'emploi, soit du vif argent, soit du précipité rouge, comme médicament pour l'usage interne.

A cette époque, quelle que soit la forme sous laquelle on administre le mercure, on en abuse; on pousse même jusqu'à l'intoxication, car la salivation est considérée comme utile, indispensable même, parce que, d'après les théories humorales en vogue, elle servait à éliminer l'humeur morbide. Voici ce que raconte Ulrich de Hutten : « Les choses en venaient au point que les malades, ayant les dents ébranlées, ne pouvaient

pas s'en servir. Comme leur bouche n'était plus qu'un ulcère puant, leur estomac affaibli, ils ne pouvaient tolérer aucune boisson; ils étaient saisis d'un tremblement aux mains, aux pieds et par tout le corps; j'en ai vu plusieurs mourir au milieu du traitement. Très peu ont recouvré la santé, encore ça n'a été qu'après les dangers, les souffrances et les maux dont j'ai parlé. »

C'est pour combattre de pareils abus que se créa le clan des antimercurialistes; cependant, ces derniers disparurent peu à peu et l'emploi modéré des produits mercuriels donna de meilleurs résultats.

Aux ^{xvii}^e et ^{xviii}^e siècles, l'emploi de l'hydrargyre est bien réglementé; ce sont surtout les frictions qui se trouvent à l'honneur. Ce métal est employé dans d'autres maladies : dans la lèpre, dans les diarrhées.

Au début du ^{xix}^e siècle, la lutte contre le mercure recommence avec violence (Broussais). L'accident du *Triumph*, où de nombreux marins furent intoxiqués par du mercure répandu dans les cales du navire, montre la nocivité des vapeurs de ce métal émises à basse température. Ensuite, Ricord fixa le mode d'emploi du mercure dans la syphilis.

Dans la deuxième moitié du ^{xix}^e siècle, un autre mode d'administration succède à l'ingestion, aux fumigations, aux frictions. Nous voulons parler des injections hypodermiques ou intramusculaires.

Dès 1863, Raposi injecte du sublimé; Scarenzio, en 1864, du calomel; Furbringer, en 1880, du mercure métallique sous la peau.

L'antisepsie, l'asepsie, favorisèrent le développement de la médication par les piqûres; il serait fastidieux d'énumérer toutes les combinaisons mercurielles qui ont été employées en injections. Signalons seulement que les injections sous-cutanées ont été délaissées à cause de leurs inconvénients : douleurs, nodosités, réactions inflammatoires.

Les propriétés thérapeutiques du mercure ne sont plus mises en doute aujourd'hui, car son emploi bien réglé donne d'excellents résultats.

L'emploi du mercure métallique en ingestion.

Dès le *xvi^e* siècle, le *mercure coulant* est employé à l'intérieur.

Par les écrits des auteurs, qui ont étudié l'extraction du mercure, on sait que les ouvriers travaillant dans les mines, voulant impunément dérober ce métal, l'avaient en très fortes proportions, jusqu'à 2 kilos, et le rendaient totalement, environ trois heures après, sans en être incommodés.

C'est probablement la connaissance de ces faits qui fit employer par les médecins de cette époque le *mercure coulant* dans le traitement, exclusivement mécanique, de certaines affections du tube digestif : Volvulus, constipation opiniâtre, etc., à des doses élevées, 500 grammes et plus. Dubois, de Rochefort, signala qu'au début du *xvii^e* siècle, c'était la mode à Edimbourg et à Londres d'avaler tous les matins 5 à 10 grammes de mercure, dans le but de soigner la goutte, la pierre, la gravelle. L'innocuité, en dehors de l'action des vapeurs mercurielles, dont jouissaient les ouvriers des mines ou les malades cités plus haut, montrait que le *mercure coulant* n'était pas absorbé; aussi pensa-t-on qu'en l'administrant à l'état d'extrême division, on le rendrait absorbable : le mercure fut « éteint » dans diverses substances pulvérulentes (sucre, craie, etc.), visqueuses (miel, corps gras...).

Déjà, Ambroise Paré, qui vivait au *xvi^e* siècle, dans son livre traitant de la grosse vérole [3], au chapitre relatif à la préparation et à la mixtion de l'argent-vif, donne les conseils suivants : « Pour le bien éteindre, il faut longtemps agiter et battre, afin de le séparer en parties ténuissimes, pour lui ôter le moyen de se réunir en son premier corps; et pour mieux ce faire, on adioustera un peu de soufre et de sublimé. »

On employait ce mercure éteint, soit en poudre, soit en pilules. Les substances servant à l'extinction étaient assez nombreuses. Voici quelques-unes de ces poudres à base de mercure divisé, qui eurent plus ou moins de vogue :

Le *mercure alcalin*, qui se préparait en triturant une partie de mercure coulant et deux parties d'yeux d'écrevisses, jusqu'à ce qu'on ne puisse plus apercevoir de globules de ce métal, même avec une forte loupe.

Dans le *mercure alcalisé*, ou *éthiops calcaire*, on remplaçait les yeux d'écrevisses par le carbonate de calcium ordinaire.

Le *mercure magnésien*, qui se préparait en triturant le mercure avec de la magnésie calcinée et de la marne.

Le *mercure graphitique*, le *mercure gommeux*, le *mercure saccharin* furent aussi employés.

Peut-on utiliser n'importe quelle substance pour diviser le mercure ? Avec juste raison, Malouin, médecin au xvii^e siècle, écrivait : « Le mercure est d'autant plus efficace qu'il est plus divisé; pour l'employer utilement, il faut que l'intermède qu'on emploiera pour faire cette division des parties du mercure puisse éluder l'action de la digestion, sinon ce métal se rassemblerait en globules. » Cette remarque semble devoir être prise en considération.

L'emploi de ces préparations (dont la principale paraît être l'*éthiops calcaire*) comme antisypilitique fut peu à peu abandonné en France, probablement par suite de résultats peu encourageants. En Angleterre, il eut une certaine vogue qui se maintint fort longtemps. Au xix^e siècle, Trousseau les prescrivait à la dose de 2 à 3 grains dans la diarrhée infantile; d'autres médecins s'en servirent contre les entérites et la dysenterie. Au début du xx^e siècle, certains médecins français, de premier plan, en préconisèrent l'emploi.

Voici ce que Variot [4] écrivait, en 1903, à son sujet : « Nous avons décidé d'expérimenter à nouveau un médicament fort anciennement connu en France et abandonné : la poudre grise (grey powder) des Anglais.

» C'est l'*hydrargyrum cum creta*; c'est l'*éthiops calcaire* du xvii^e siècle. La poudre grise est tellement oubliée des médecins français, qu'ils seraient surpris d'apprendre qu'elle est en vogue dans la pharmacopée anglaise. »

Variot en aurait obtenu des résultats satisfaisants dans la syphilis infantile.

Pillot [5] ne partage pas absolument cet avis, car il dit que le mercure, en tant que métal divisé et administré sous cette forme, est un médiocre antisyphilitique.

Le mercure contenu dans la poudre grise que nous préparons est-il absorbé par les voies digestives et pénètre-t-il dans l'organisme ?

Peut-on justifier son emploi comme médicament antisyphilitique et antiparasitaire ainsi que certains l'ont préconisé ?

C'est ce que nous allons étudier dans notre travail.

CHAPITRE II

PREPARATION DU MERCURE A LA CRAIE

La préparation de ce médicament, c'est-à-dire l'extinction du mercure dans la craie préparée qui est du carbonate de calcium pur, est fort difficile à obtenir par trituration de ces deux corps; c'est ce qui explique que de nombreux procédés aient été imaginés pour tourner la difficulté.

Dans certains, fort simples, on ajoute seulement des substances étrangères : de l'oxyde de mercure, du charbon, etc., qui ont pour résultat soit de rendre le mercure moins cohérent vis-à-vis de sa propre substance tout en manifestant une adhésion plus grande vis-à-vis des corps solides ambiants, en lui faisant faire la queue, pour employer une expression très imagée, soit d'utiliser les propriétés absorbantes de ces corps.

D'autres ont employé des méthodes très ingénieuses et même rationnelles pour réaliser ce produit; telle est celle de M. Golse, que nous décrivons dans son ordre historique, c'est-à-dire après celles qui ont précédé son travail.

I. — Mercure à la craie de la pharmacopée américaine.

Mercure	38
Miel clarifié	10
Craie préparée	62

PRÉPARATION DU MIEL CLARIFIÉ.

Peser le miel dans une capsule tarée, le mélanger intimement avec 2 p. 100 de pâte à papier, qui a été préalablement réduite en fragments parfaitement lavés et imbibés d'eau. Chauffer

alors au bain-marie à une température ne dépassant pas 70 degrés et ôter l'écume qui monte à la surface, ajouter de l'eau distillée pour remplacer les pertes résultant de l'évaporation, passer et mélanger. Au liquide passé, ajouter 3 p. 100 de son poids de glycérine. La densité ne doit pas être inférieure à 1,095 à 25 degrés.

PRÉPARATION DU MERCURE A LA CRAIE.

Peser successivement, dans un flacon résistant de 100 cc. : 38 grammes de mercure, 10 grammes de miel clarifié; ajouter 2 cc. d'eau, boucher le flacon et agiter. Il faut atteindre un temps d'agitation d'environ dix heures, jusqu'à ce que les globules de mercure ne soient plus visibles au moyen d'une lentille dont le grossissement est de 4 diamètres.

L'agitation peut être avantageusement effectuée par un agitateur mécanique.

D'autre part, triturer la craie préparée avec de l'eau dans un mortier, en faire une pâte crémeuse, épaisse, et ajouter le contenu du flacon; triturer le tout afin d'obtenir un mélange homogène.

Finalement, sécher le mélange, d'abord entre de larges feuilles de papier filtre, ensuite dans une capsule plate à température ordinaire jusqu'à poids de 100 grammes. Réduire ensuite en une poudre fine et conserver dans un flacon bien bouché, à l'abri de la lumière.

C'est une poudre gris clair, exempte de grumeaux, sans odeur, douée d'une légère saveur douce. Faire digérer 0 g. 1 dans 20 cc. d'acide acétique chaud, filtrer. Le filtrat ne doit présenter qu'une légère opalescence par addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique (oxyde mercure I ClHg). Faire digérer 0 g. 1 avec 20 cc. de ClH dilué à chaud, filtrer; le filtrat ne doit donner qu'une légère coloration brune par SH^2 (oxyde de mercure II Cl^2Hg).

On peut rapprocher du mercure à la craie du Codex améri-

cain, les *pilules mercurielles* simples, ou *pilules bleues* de l'ancien Codex français (1884).

Mercure	5 g.
Miel blanc	4 g.
Sucre blanc pulvérisé	2 g.
Roses rouges pulvérisées	4 g.

Triturer le mercure avec le miel et le sucre dans un mortier en marbre jusqu'à l'extinction complète du métal. Ajouter la poudre de rose et diviser en cent pilules.

Dans l'un comme dans l'autre cas, le miel sert à diviser le mercure.

II. — Mercury with chalk de la pharmacopée anglaise (1898).

Synonyme (Grey Powder) poudre grise.

Mercure	20 g.
Craie préparée	40 g.

Triturer le mercure et la craie préparée dans un mortier en porcelaine jusqu'à ce que les globules métalliques cessent d'être visibles à l'œil nu et que le mélange acquiert une couleur grise uniforme.

CARACTÈRES.

Poudre de couleur grise, exempte de grumeaux, insoluble dans l'eau, en partie soluble dans l'acide chlorhydrique dilué, laissant le mercure à l'état finement divisé. La solution obtenue avec l'acide chlorhydrique ne doit pas donner de précipité blanc ou gris par addition d'une solution de chlorure d'étain II (Cl_2Sn). (Absence de composés mercuriels.) Dose de 1 à 5 grains.

III. — Préparation d'après l' « Officine de Dorvault ».

Mercure	9 g.
Craie préparée	15 g.

Eteindre le métal dans un mortier par trituration. La poudre préparée par trituration dans un mortier contient un peu

moins de 0,5 p. 100 d'oxyde de mercure. Celle préparée en Angleterre par trituration à la vapeur produit des effets énergiques et contient jusqu'à 11 p. 100 de protoxyde et 14 p. 100 de bioxyde.

IV. — Préparation d'après le formulaire Astier.

Triturer le mercure avec de la craie en présence d'un peu d'oxyde de mercure (0,5 p. 100). Dans ce cas, l'oxyde sert à salir le mercure afin que, selon l'expression consacrée, il fasse la queue; cela facilite sa division.

V. — Préparation d'après M. le Professeur Golse [24].

M. Golse a eu l'idée de substituer aux procédés d'extinction mécaniques une précipitation par voie chimique à partir d'un sel de mercure.

PROCÉDÉ « A ». — Dans un ballon de deux litres environ, dissoudre 12 g. 495 de Cl^2Hg dans 300 cc. d'eau distillée. D'autre part, délayer au mortier 15 grammes de carbonate de calcium précipité avec 100 grammes d'eau distillée ajoutée peu à peu de façon à avoir une suspension homogène. Celle-ci est versée dans le ballon. Pour que toute la craie soit entraînée, on lave à plusieurs reprises le mortier avec un peu d'eau distillée, on réunit les eaux de lavage au mélange précédent, auquel on ajoute 40 cc. de soluté de formol.

On verse ensuite dans le ballon une solution faite en dissolvant 15 grammes de carbonate de sodium cristallisé officinal dans 100 grammes d'eau distillée. Il se forme un abondant précipité rouge brique. Enfin, le volume du mélange est amené à environ un litre avec de l'eau distillée et chauffé jusqu'à ébullition. La coloration du précipité passe progressivement au brun verdâtre, puis au gris ardoisé; lorsque cette teinte est fixée définitivement, on maintient encore l'ébullition pendant dix minutes, on enlève ensuite du feu et on laisse le précipité se déposer. Lorsque le liquide surnageant est devenu limpide,

on le décante encore chaud, on recueille le précipité sur un filtre et on le lave avec de l'eau distillée jusqu'à ce que le liquide filtré ne se trouble plus par addition d'azotate d'argent. Il est enfin séché, puis porphyrisé et enfermé dans un flacon bouchant à l'émeri.

On obtient ainsi une *craie au mercure* répondant exactement à la composition.

Mercure	9 g.
Carbonate de calcium précipité	15 g.

PROCÉDÉ « B ». — M. Golse pensait rendre plus parfaite l'adsorption du mercure en précipitant simultanément le métal et le carbonate de calcium. Il traita dans ce but par le formol et le carbonate de sodium un mélange de chlorure de mercure II (Cl^2Hg) et de chlorure de calcium.

« 15 grammes de carbonate de calcium précipité sont délayés dans une capsule de porcelaine de 1 litre avec 100 grammes d'eau distillée. On recouvre d'un entonnoir et on verse peu à peu de l'acide chlorhydrique officinal en quantité nécessaire pour obtenir une complète dissolution (environ 27 cc. 8). Lorsque ce résultat est atteint, la solution obtenue est mélangée dans un ballon de 1 litre et demi à 2 litres contenant, comme dans le cas précédent, une solution de 12 g. 195 de Cl^2Hg dans 300 grammes d'eau distillée. On lave à plusieurs reprises la capsule et l'entonnoir avec de l'eau distillée, et les eaux de lavage sont réunies au contenu du ballon; on y ajoute ensuite 10 cc. de formol. Il ne reste plus qu'à faire intervenir une quantité convenable de carbonate de sodium pour précipiter à la fois le calcium sous forme de carbonate et le mercure à l'état libre. On prendra pour cela 30 grammes de CO^3Na^2 desséché ou 80 grammes de carbonate cristallisé officinal dissous dans un volume d'eau suffisant. On complète alors le mélange à environ 1 litre avec de l'eau distillée, et l'opération se poursuit exactement comme dans le cas précédent. »

L'auteur ajoute :

« En opérant selon ce second procédé, on obtient un produit

dans lequel le mercure est en état de division qui ne diffère pas de celui auquel on aboutit avec la première méthode. Cependant, la préparation est plus dense; c'est l'état du précipité calcique qui est modifié. L'examen microscopique montre, en effet, disséminés au milieu d'une poudre amorphe grisâtre, de nombreux micro-cristaux de carbonate de calcium.

» La craie préparée à l'aide de la première méthode étant, au contraire, entièrement amorphe et, par conséquent, plus homogène, c'est cette méthode qui doit être préférée pour l'obtention du médicament. »

Nous avons essayé plusieurs fois la préparation de l'*hydragrum cum creta* par voie chimique, et, dans certains cas, il s'est trouvé que de petits globules de métal (représentant d'ailleurs une infime partie du mercure mis en œuvre dans la préparation étaient restés non adsorbés; cet accident survient si l'ébullition est prolongée trop longtemps. En tout cas, la porphyrisation achève l'extinction du mercure.

VI. — Mercure à la craie et charbon.

Dans toutes les préparations ne comprenant comme substance solide que du mercure en nature et du carbonate de calcium pur; nous avons toujours constaté que l'extinction du métal n'était jamais complète. C'est pourquoi, sur les conseils de notre Maître, M. le Professeur Chelle, nous avons utilisé, pour faciliter la préparation de la poudre grise, les propriétés adsorbantes de la poudre de charbon végétal. Grâce à l'adjonction de ce charbon, la division du mercure est grandement facilitée. Si l'on essaie, en effet, de préparer le médicament en suivant le mode opératoire indiqué dans l'Officine de Dorvault, il est très difficile d'éteindre le mercure; il faut triturer de très nombreuses heures avant de pouvoir constater la disparition (et elle n'est jamais intégrale) des globules métalliques. Si l'on ajoute quelques grammes de charbon au mélange, l'extinction est complète au bout d'un temps variant d'une heure à deux heures, suivant l'énergie avec laquelle on

a fait l'agitation du mélange. On peut faciliter encore la division en chauffant le mortier dans lequel sera faite la trituration.

Voici le mode opératoire qui nous a semblé donner les meilleurs résultats :

Mercure	9
Craie préparée	15
Charbon végétal	3

Chauffer le mortier en porcelaine soit sur une plaque chauffante, soit au bain-marie; mettre la craie et le charbon, bien mélanger; introduire le mercure et agiter jusqu'à ce que l'on n'aperçoive plus de globules métalliques.

VII. — Mercure au kaolin.

Dans la « *poudre grise* », la présence de la craie n'a pour but que de faciliter la division du mercure; quand ce médicament est absorbé dans l'estomac, le milieu chlorhydrique dissout les particules calciques qui facilitaient la séparation des petits globules, et l'on perd l'avantage obtenu grâce à la trituration. Nous avons vu plus haut, page 13, que Malouin, au xvii^e siècle, signalait déjà cet inconvénient.

Nous avons pensé, pour remédier à la rupture de l'émulsion mercurielle, à utiliser le pouvoir adsorbant du kaolin. Notre essai fut couronné de succès. L'extinction du mercure dans le kaolin est chose relativement facile. Après trituration énergique de moins d'une demi-heure, on ne peut plus déceler les globules métalliques.

Voici la préparation, fort simple :

Mercure	9 g.
Kaolin	15 g.

ou, encore plus simplement :

Mercure	10 g.
Kaolin	20 g.

Mettre le globule de mercure et le kaolin dans un mortier et triturer une demi-heure environ.

Après avoir pris connaissance des différents modes de préparation de ce composé, on se demande pourquoi mélanger le mercure et la craie dans le rapport de 9 à 15 plutôt que celui de 10 à 20. Il y aurait double avantage à admettre ce dernier rapport, d'abord celui de pouvoir calculer plus rapidement la proportion de métal dans un certain poids de médicament, ensuite celui d'avoir proportionnellement moins de mercure à éteindre dans la craie. Le Codex anglais emploie ces proportions. Dans les hôpitaux de Paris, il en est de même.

D'après ce qui précède il ne paraît donc pas que la craie soit le meilleur excipient solide pour éteindre le mercure.

Comme nous l'avons expliqué plus haut, le kaolin lui serait préférable, car ses propriétés adsorbantes permettent une obtention beaucoup plus rapide et complète de l'extinction du métal.

Enfin, le kaolin a l'avantage de ne pas être attaqué par le suc gastrique. Il n'est pas douteux que le contact d'un liquide acide comme le produit stomacal fait disparaître le carbonate de calcium et permet aux globules de mercure qui étaient finement divisés, de se rassembler. D'ailleurs, il est très facile de s'en rendre compte si on prend une pincée de poudre grise bien préparée; qu'on l'étale, on n'aperçoit pas de globules de mercure. Si l'on en met une certaine quantité dans un verre plat, qu'on ajoute de l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique et qu'après le départ du gaz carbonique on incline le verre, on voit rouler de fins globules, qui sont, à ce moment, parfaitement visibles et plus ou moins gros.

Il n'en est pas de même avec le mercure éteint avec le kaolin. Il semble donc que le kaolin devrait être préféré comme excipient, d'autant plus qu'il permet une division du mercure très rapide et très poussée.

Quelle méthode employer pour préparer le mercure à la craie ?

Si l'on tient à se servir de craie comme excipient pour éteindre le mercure, il n'y a pas d'hésitation à avoir; il faut employer la méthode de M. Golse, car c'est celle qui permet

d'obtenir le mercure à son état de division le plus grand et qui est la plus rapide. Pour celui qui prépare pour la première fois ce médicament suivant cette technique, il faut se garder d'une ébullition trop prolongée pour éviter la formation de globules visibles.

L'avantage que présentent les méthodes par nous préconisées (emploi du charbon), c'est d'en permettre la préparation, une fois les pesées faites, à n'importe qui, puisqu'il n'y a plus qu'à triturer. L'addition de charbon permet une extinction plus rapide que celle de l'oxyde de mercure. Une autre conséquence de son emploi est de maintenir la division du mercure, tout au moins en partie, puisqu'il n'est pas attaqué dans l'acte digestif.

Si cette résistance au suc gastrique offre quelque avantage, l'emploi du kaolin comme excipient doit être préféré.

On pourrait aussi instituer un procédé mixte en remplaçant une partie de craie par du kaolin, ce qui faciliterait la rapidité de la préparation.

Composition du médicament.

Nous avons vu que les pharmacopées anglaise et américaine n'admettent pas la présence de composés mercuriels solubles dans l'acide chlorhydrique étendu. C'est donc que le médicament ne doit pas contenir d'oxydes de mercure.

Il était donc intéressant de se rendre compte, dans les différents échantillons que nous avons pu nous procurer, soit dans les pharmacies de ville, soit dans les hôpitaux, si l'on y trouvait du mercure sous forme oxydée. De plus, nous avons recherché le poids de métal contenu dans un gramme de produit pour chacun des échantillons que nous avons possédés

MERCURE A LA CRAIE. — a) Voici le mode opératoire suivi pour effectuer ce dosage.

Un poids connu d'*hydrargyrum cum creta*, 1 gramme en général, était attaqué par l'eau régale; le dosage était effectué par la méthode cyanoargentimétrique de M. Denigès.

Pour 1 gramme de poudre grise, on doit trouver 0 g. 375 de métal si on a employé les proportions de 9 de mercure et de 15 de craie, 0 g. 333 si on a employé la méthode du codex anglais.

Dans les médicaments que nous avons préparés avec les proportions de 1 de mercure et 2 de craie, les chiffres trouvés ont varié entre 0,330 et 0,340.

Des poudres grises provenant de pharmacies bordelaises nous ont donné : l'une, 0 g. 350; l'autre, 0 g. 175. Dans deux autres provenant de Paris, nous avons trouvé respectivement 0 g. 340 et 0 g. 290.

Il est probable que la préparation des poudres dans lesquelles la proportion de mercure est largement déficitaire a été mal faite; le préparateur, fatigué de triturer, a rejeté un globule de mercure de poids respectable.

b) Le médicament contient-il du mercure oxydé?

Si l'on suit la technique de certains formulaires, qui conseillent d'ajouter un peu d'oxyde de mercure II pour « faire la queue au métal », nul doute que l'on en trouve.

Mais il est vrai, on peut le lire dans l'Officine de Dorvault, que la trituration au mortier amène la formation d'environ 0,5 p. 100 d'oxyde de mercure; qu'une trituration plus énergique peut en produire une plus forte quantité : 11 p. 100 de protoxyde et 14 p. 100 de bioxyde.

Tout d'abord, il faut dire que ces chiffres ont été pris dans un article de Redwood de 1861 [23]; à ce moment, les méthodes de dosage de faibles traces de mercure n'étaient pas au point, et il devait être difficile, comme il l'est encore maintenant d'ailleurs, de doser dans un même produit le mercure métallique, le protoxyde et le bioxyde.

Nous avons examiné quelques échantillons d'*hydrargyrum cum creta* en vue de la recherche et du dosage de l'oxyde de mercure II (OHg).

Pour cela, nous avons traité 1 gramme de produit par 20 cc. d'acide acétique au 1/10^e en contact pendant un quart

d'heure environ et en agitant très souvent (1). On filtre ensuite pour séparer la solution du mercure métallique en globules plus ou moins fins.

Le filtrat est neutralisé en présence de phtaléine; on y ajoute 5 cc. de CyK N/100, puis 0,5 d'ammoniaque, quelques gouttes de I K et on verse l'azotate d'argent N/100.

Ce dosage s'effectue facilement si le médicament a été préparé exclusivement avec de la craie et du mercure, mais parfois il est rendu impossible par la présence de substances qui ont été ajoutées pour faciliter l'extinction du métal.

Dans ce dernier cas, nous avons fait le dosage par le procédé Merget.

Voici quelques résultats obtenus avec un gramme du médicament :

Le produit préparé avec la craie et le charbon, ou avec le kaolin, ne contenait que des traces d'oxyde OHg.

Il en a été de même avec des échantillons de produit préparé par voie chimique.

Avec les échantillons que nous nous sommes procurés, voici les chiffres :

Médicaments de provenance bordelaise, traces et 2 milligrammes environ;

Médicaments de provenance parisienne, 1 milligramme et 4 milligrammes environ.

Que penser de ces résultats?

Il semble que la trituration faite dans des conditions normales n'amène pas la formation de OHg; si certains chiffres précédents sont appréciables, il est probable que de l'oxyde a été ajouté pour modifier les propriétés de cohésion du mer-

(1) L'oxyde de mercure II est très soluble dans l'acide acétique au 1/10^e. Pour s'en rendre compte, il n'y a qu'à mettre une très petite pincée d'oxyde OHg dans un tube d'essai, y verser 10 cc. environ d'acide acétique au 1/10^e, agiter et laisser reposer alternativement une ou deux minutes; l'oxyde rouge disparaît. Ceci montre avec quelle facilité il se dissout. D'autre part, dans les conditions précédentes, si cet acide acétique dilué attaque le mercure métallique ou l'oxyde de mercure I (OHg²), c'est en quantité tellement infime qu'on ne peut le déceler.

cure afin de faciliter la préparation, ou bien, comme nous allons le voir, que la trituration a été extrêmement prolongée.

En effet, pour nous rendre compte si la formation de OHg était réelle au cours de la trituration, voici l'expérience que nous avons faite :

Du mercure a été éteint dans du kaolin et trituré pendant très longtemps (trente heures environ). A des intervalles de temps espacés, des prises de 1 gramme du produit ont été traitées comme il a été dit plus haut et dosées par la méthode cyanoargentimétrique.

Voici les résultats obtenus :

- Au bout d'une heure, traces (Procédé Merget);
- Au bout de cinq heures, 0 mg. 2 environ (Procédé Merget);
- Au bout de huit heures, 0 mg. 7 environ (Méthode Denigès);
- Au bout de douze heures, 1 mg. (Méthode Denigès);
- Au bout de vingt heures, 2 mg. (méthode Denigès);
- Au bout de vingt-huit heures, 3 mg. (méthode Denigès).

De l'examen de ces chiffres et des résultats trouvés dans les différents médicaments examinés, il ne semble pas que la trituration faite dans des conditions normales, d'une façon non prolongée, puisse amener la formation d'oxyde de mercure II, à dose appréciable, dans l'*hydrargyrum cum creta*.

CHAPITRE III

METHODES POUR LA RECHERCHE ET LE DOSAGE DE FAIBLES QUANTITES DE MERCURE

Pour rechercher et doser de faibles quantités de mercure dans des solutions salines, les méthodes sont nombreuses et donnent des résultats excellents; mais dès qu'on se trouve en présence de matières organiques, les difficultés apparaissent. Nous allons rencontrer ces difficultés, puisque nos recherches auront lieu en partie sur des urines et sur des organes d'animaux.

Dans ces cas, il faut libérer le mercure des combinaisons organiques dans lesquelles il se trouve; pour cela, il faut faire intervenir l'action des oxydants et de la chaleur. Disons tout de suite qu'il en résultera une cause d'erreur appréciable dans les dosages, par suite des pertes dues à la grande volatilité du mercure.

La destruction complète des matières organiques ne serait possible qu'au prix de pertes importantes, on ne peut donc y songer, et pourtant nous verrons, dans le cours de ce chapitre, que la présence de matières organiques diminue notablement la sensibilité des réactions. Il faut donc essayer de pousser la destruction aussi loin que possible, en réduisant les pertes au minimum.

D'excellentes méthodes avaient été préconisées pour la recherche du mercure, mais, dans le cas présent, nous avons été obligé de les modifier pour accroître leur sensibilité. Nous exposerons les méthodes employées, et la lecture des techni-

ques que nous avons adoptées fera ressortir les modifications introduites.

Nous décrirons d'abord les procédés d'identification, puis les méthodes de dosage :

A. — Méthodes d'identification du mercure.

Nous ne passerons pas en revue les diverses méthodes qui permettent d'identifier le mercure, nous nous bornerons à exposer quelques-unes de celles qui ont pour point de départ la précipitation de ce métal sur une lame métallique.

Le mercure déposé sur la lame peut être caractérisé par plusieurs façons, mais deux surtout sont employées : 1° la formation de I^2Hg ; 2° la formation d'argent réduit.

I. — CARACTÉRISATION DE Hg PAR FORMATION DE I^2Hg .

Cette formation peut être réalisée soit à l'aide d'un papier (méthode de Mayençon et Bergeret), soit dans un petit tube de verre (Cazeneuve).

a) PROCÉDÉ DE MAYENÇON ET BERGERET. — Le liquide dans lequel on recherche le mercure est acidifié légèrement, puis on y plonge un fil de platine enroulé autour d'un clou en fer. Au bout d'un certain temps, le mercure s'est déposé sur le fil de platine. On retire le fil de platine, on le lave, on le sèche, puis on le soumet à l'action du chlore gazeux. Si du mercure s'est déposé sur le fil de platine, il est passé à l'état de chlorure de mercure II (Cl^2Hg) que l'on met en évidence par la réaction suivante.

Le fil de platine est mis en contact avec une feuille de papier humectée d'une solution d'iodure de potassium, l'apparition de traînées rouges d'iodure de mercure II démontre que le liquide examiné renferme du mercure.

b) PROCÉDÉ DE CAZENEUVE. — Au fond d'un entonnoir à longue tubulure, ayant un robinet pour régler l'écoulement de l'urine acidifiée, on met un fragment de toile de laiton; le mercure se dépose sur la toile après un temps variable,

on retire la toile, on lave à l'éther, on sèche et on l'introduit dans un tube effilé à une extrémité, puis on chauffe; un anneau mercùriel se forme dans la partie effilée. On volatilise ensuite dans le tube, en prenant les précautions nécessaires, un petit cristal d'iode; il se forme un anneau rouge dû à I^2Hg .

II. — CARACTÉRISATION DE Hg PAR FORMATION D'ARGENT RÉDUIT.

Ceci est facile à réaliser en mettant en contact la lame métallique sur laquelle le mercure a été déposé avec un papier à l'azotate d'argent ammoniacal. C'est la méthode de Merget développée dans son inoubliable ouvrage : *Le Mercure. Action physiologique, toxique et thérapeutique* [5].

B. — Méthode adoptée.

Notre choix s'est porté sur cette méthode, car, à la simplicité d'exécution, elle joint une grande sensibilité. C'est aussi cette méthode que MM. les Professeurs Sigalas et Dupouy ont employé pour établir l'élimination du mercure par la glande mammaire.

MÉTHODE DE MERGET [5].

Le liquide à examiner est acidifié à $1/10^e$ (1) par de l'acide azotique ($D = 1,39$), puis on y plonge un fil de cuivre. Lorsque le mercure s'est déposé, on retire le fil de cuivre, on le lave à l'alcool et à l'éther, puis on le place entre une feuille pliée en deux d'un papier de soie (papier à cigarette par exemple) enveloppé lui-même d'un papier au réactif au nitrate d'argent ammoniacal (2).

(1) Nous indiquons une acidité à $1/10^e$, car divers essais nous ont montré que pour une même quantité de Hg en solution dans un même volume de liquide, c'est avec cette concentration que l'on obtient l'empreinte la plus nette sur le papier.

(2) *Formule du réactif et préparation du papier* : Azotate d'argent, 8 grammes, eau distillée, 15 cc., et ammoniacque quantité suffisante pour redissoudre le précipité d'abord formé.

Pour préparer le papier sensible, étendre légèrement le réactif avec du

Le tout est comprimé entre des livres assez lourds, et au bout d'un temps variant entre quelques minutes et une heure, les vapeurs de mercure réduisent le sel d'argent en formant des taches brunes, au point où le papier réactif est en rapport avec le fil de cuivre.

SPÉCIFICITÉ DE LA RÉACTION. — Une objection vient immédiatement à l'esprit : la tache brune obtenue est-elle exclusivement due à la présence de mercure ?

Il n'y a qu'à reproduire la réponse de Merget lui-même à cette hypothèse pour être certain que seul ce métal, dans les conditions de l'expérience, peut impressionner le papier sensible.

« Si on a une tache, on peut être sûr que c'est du mercure, car cette tache ne se montre pas au contact de la partie émergée de la même lame de cuivre; d'autre part, si l'arsenic, avec lequel seul la confusion peut être possible, se trouvait sur la lame, il ne pourrait impressionner le papier, car ce corps n'émet pas de vapeur à température ordinaire et il n'agirait pas directement puisqu'il serait séparé du papier sensible par du papier de soie. »

SENSIBILITÉ DE LA MÉTHODE :

1° *En solution saline aqueuse.* — Merget a recherché la sensibilité de sa méthode sur 100 cc. d'une solution de Cl_2Hg . Il a constaté que l'on n'observait plus de traces visibles d'empreinte lorsqu'on descendait au-dessous de $1/10.000.000^e$ (10^{-7}), c'est-à-dire que l'on peut déceler 0 mg. 01 dans la prise d'essai.

Voici, d'ailleurs, ce que dit l'auteur :

« Il est juste de dire que les empreintes fournies par $1/10.000.000^e$ sont très faiblement marquées, qu'on ne peut pas en tirer des indications bien sûres; mais toute incertitude disparaît dès qu'on remonte tant soit peu au-dessus de

coton sur du papier blanc que l'on sèche pendant quelques minutes à l'obscurité; l'employer aussitôt, car il brunit quelques heures après par l'action réductrice des matières cellulosiques.

ces limites inférieures si reculées; il suffit, en effet, d'opérer sur des liqueurs mercurielles contenant 0 mg. 02 de mercure effectif dans 100 cc. pour obtenir des empreintes dont la netteté ne laisse rien à désirer. »

Une question se posait : la dose de 0 mg. 01 est-elle la quantité limite pouvant donner une tache sur le papier ?

N'est-il pas possible d'obtenir une empreinte visible avec des quantités moindres de mercure, mais contenues dans un volume de liquide plus réduit ?

Nous avons fait dans ce but les expériences suivantes :

Une lame de cuivre trempait pendant trente-six heures dans 10 cc. d'une solution aqueuse de Cl_2Hg + 1 cc. NO_3H , avec :

0 mg. 003 de mercure, tache nette;

0 mg. 003 de mercure, tache encore appréciable;

0 mg. 002 de mercure, indice de réaction;

0 mg. 001 de mercure, négatif.

En résumé, en opérant sur 100 cc. de solution, la limite de sensibilité est de 0 mg. 01.

En opérant sur 10 cc. de solution, elle est de 0 mg. 003.

Il y a donc avantage à avoir le mercure solubilisé dans un volume très réduit, la réaction est ainsi sensibilisée.

APPLICATION DE LA MÉTHODE MERGET A LA RECHERCHE DU MERCURE DANS LES MILIEUX ORGANIQUES.

Pour une telle recherche, il est indispensable de procéder à une destruction plus ou moins complète de la matière organique.

PROCÉDÉ EMPLOYÉ PAR MERGET. — Cet auteur a suivi la technique indiquée par Mayençon et Bergeret [17]. Les substances organiques solides, où l'on soupçonne la présence de Hg, sont réduites en pulpe, on les fait bouillir un quart d'heure avec de l'eau fortement additionnée de NO_3H . Le liquide ainsi obtenu, filtré ou séparé par décantation, contient tout le métal à l'état de nitrate acide dissous. Voici l'opinion de MERGET sur ce mode opératoire :

« Profitant de nombreuses autopsies faites sur des animaux morts après intoxication par les vapeurs mercurielles, j'ai pris sur plusieurs sujets autopsiés ceux des viscères (foie, rein, poumon) qui retiennent le plus de mercure. Deux fragments de poids égaux fournis par chacun d'eux ont été traités simultanément, l'un par NO^3H à chaud, l'autre par ClH et ClO^3K . Les deux liqueurs mercurielles provenant de ce double traitement et soumises aux mêmes essais ont été trouvées d'une même contenance en Hg.

» Ce même mode de traitement a été employé pour l'essai des excréments. »

Pour les urines, l'auteur dit d'ajouter un volume de NO^3H pour quinze ou vingt volumes d'urine et de maintenir l'ébullition quelques minutes.

SENSIBILITÉ DE LA TECHNIQUE DE MERGET DANS LE CAS DES URINES. — On a vu quelle quantité infime de mercure on peut déceler dans une solution aqueuse. Dans un milieu organique aussi complexe que l'urine, est-il aussi facile d'en déceler la présence ? Dans le livre de Merget, on ne trouve aucune indication à ce sujet, et malgré nos investigations bibliographiques, il ne nous a pas été possible de retrouver des travaux fixant la limite de sensibilité du procédé pour la recherche de ce métal dans l'urine. Nous avons examiné diverses urines de composition assez différentes. Voici le mode opératoire suivi : 1 litre d'urine était additionné de 50 à 100 cc. de NO^3H , porté à l'ébullition quatre à cinq minutes, refroidi; une lame de Cu y était plongée pendant trente-six heures et le reste de l'opération était terminé comme il est indiqué plus haut. Nous nous étions assuré par différents essais que dans des conditions opératoires identiques on pouvait retrouver facilement 0 mg. 5 et même 0 mg. 1 de Hg dans un litre d'eau.

L'analyse complète de l'urine était faite en même temps, afin de voir si les variations dans sa composition avaient une influence. Voici les analyses d'urine; et dans le tableau ci-contre sont consignés les résultats obtenus dans la recherche du mercure.

Volume de NO ³ H ajouté à un litre d'urine.	50 cc.						60 cc.		75 cc.			100 cc.					
Milligrammes de mercure par litre d'urine.	5	3	2,5	2	1	0,5	4	2	2	1	0,5	4	3	2,5	2	1	0,5
Urine I.....	T ⁵	T ⁵		T ³	— 0 T ¹ T ¹	— — — —	— — — —	— — — —	T ⁴	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	T ⁴	— — — —	T ²
Urine II.....				T ³	T ¹ T ¹	— —	— —	— —	T ²	— —	— —	— —	— —	— —	— —	T ²	0
Urine III.....													T ⁴		T ⁴	T ²	
Urine IV.....															T ²	T ¹	
Urine V.....		T		0	0												
Urine VI.....									T ¹	0							
Urine VII.....							T ¹	0									
Urine VIII.....				T ¹	T ¹	—	—	—	—	T ²							
Urine IX.....				T ¹	T ²	0											

T⁰ correspond à des taches à peine visibles.
 T¹ correspond à des taches très faibles.
 T² correspond à des taches assez nettes.
 T³ correspond à des taches nettes.
 T⁴ correspond à des taches nettes.
 T⁵ correspond à des taches très nettes.

URINE I.

Provenant d'une malade atteinte de tuberculose rénale, qui, suivant un régime sévère, avait une urine de composition à peu près constante :

Jaune pâle;	Chlorures, 5 grammes;
Trouble;	Phosphates, 0 g. 8;
Précipité assez abondant;	Albumine, 0 g. 90;
Densité, 1010;	Autres anormaux, 0.
Urée, 6 grammes;	

URINE II.

Jaune;	Phosphates, 1 g. 1;
Un peu trouble;	Chlorures, 5 g. 8;
Précipité nul;	Albumine, 0 g. 60;
Densité, 1.012;	Autres anormaux, 0.
Urée, 12 grammes;	

URINE III.

Jaune foncé;	Urée, 16 grammes;
Limpide;	Phosphates, 2 grammes;
Précipité presque nul;	Chlorures, 9 g. 8;
Densité, 1.018;	Anormaux, 0.

URINE IV.

Ambrée;	Urée, 24 grammes;
Limpide;	Phosphates, 2 grammes;
Précipité presque nul;	Chlorures, 10 g. 5;
Densité, 1.020;	Anormaux, 0.

URINE V.

Jaune foncé;	Urée, 23 grammes;
Un peu trouble;	Phosphates, 2 g. 2;
Précipité abondant;	Chlorures, 6 g. 7;
Densité, 1.017;	Anormaux, 0.

URINE VI.

Jaune pâle;	Phosphates, 1 g. 6;
Un peu trouble;	Chlorures, 7 g. 4;
Précipité nul;	Sucre, 16 g. 5;
Densité, 1.022;	Albumine, 0 g. 02;
Urée, 15 grammes;	Acétone, traces.

URINE VII.

Ambrée;	Urée, 32 g. 5;
Un peu trouble;	Phosphates, 3 grammes;
Précipité nul;	Chlorures, 10 g. 4;
Densité, 1.028;	Anormaux, 0.

URINE VIII.

Jaune;	Urée, 20 g. 3;
Limpide;	Phosphates, 2 g. 4;
Précipité nul;	Chlorures, 5 g. 7;
Densité, 1.016;	Anormaux, 0.

URINE IX.

Jaune foncé;	Urée, 23 grammes;
Un peu trouble;	Phosphates, 2 g. 2;
Précipité peu abondant;	Chlorures, 10 g. 4;
Densité, 1.021;	Anormaux, 0.

En consultant le tableau, nous trouvons :

1° Par la lecture des colonnes verticales, que la sensibilité de la méthode n'est pas absolument constante et qu'elle varie avec le milieu organique urinaire. Pour une même quantité de NO^3H 50 cc. et de Hg 2 milligrammes par litre, les urines I et II donnent des taches assez nettes, les urines VIII et IX ne décelent que des traces de mercure, l'urine V fournit un résultat négatif.

2° Par la lecture des colonnes horizontales, nous voyons qu'il semble préférable d'ajouter le $1/10^{\text{e}}$ du volume de NO^3H et non pas $1/20^{\text{e}}$ ou $1/15^{\text{e}}$, comme le préconise Merget.

3° Même dans les expériences favorables, on ne peut pas être certain de retrouver moins de 1 milligramme par litre de mercure.

PEUT-ON POUSSER LA LIMITE DE SENSIBILITÉ PLUS LOIN ?

Lorsque nous avons voulu rechercher le mercure dans les urines de personnes ayant absorbé ce métal sous forme d'*hydrargyrum cum creta* en suivant la technique de Merget, les résultats ont toujours été négatifs. Nous venons de voir que l'on ne peut retrouver moins de 1 milligramme de mercure par litre, il nous était donc impossible de conclure à l'absence de ce corps, mais simplement que, s'il existait dans le liquide urinaire examiné, c'était à dose inférieure à 1 milligramme.

Il y avait donc intérêt à tenter de pousser plus loin la limite de sensibilité.

Nous avons essayé d'éliminer le plus possible la présence des matières organiques de l'urine en traitant ce liquide par ClH et ClO_3K . Mais il fallait aussi s'efforcer d'amener le mercure lui-même sous le volume le plus restreint possible, ce qui, nous l'avons vu, abaisse la limite de sensibilité.

La concentration du liquide par évaporation ne pouvait convenir à cause des pertes très grandes amenées par l'entraînement du métal.

Nous avons tout d'abord tenté de précipiter le mercure en milieu alcalin.

I. — Un litre d'une solution A d'un sel de mercure contenant 0 mg. 40 de mercure était additionné de quelques centimètres cubes d'une solution de sulfate de cuivre, puis additionné de HONa . Le précipité recueilli sur filtre était ensuite dissous dans un peu d'eau azotique et soumis ensuite à la réaction de Merget. Dans ces conditions, nous avons pu retrouver jusqu'à 0 mg. 01 de mercure par litre.

Mais lorsque nous avons voulu appliquer cette technique à l'urine, nous avons eu des insuccès.

II. — Un litre de la solution A précédente était encore addi-

tionné de SO^4Cu , puis après acidification par ClH soumis à l'action de SH^2 . Le sulfure de cuivre entraîne par adsorption les traces de SHg . Le mélange de sulfure recueilli sur filtre était redissous dans un peu d'eau régale (solution *a*).

Si l'on tente sur cette solution (*a*) neutralisée, puis réacidifiée par NO^3H , la réaction de Merget, on constate que la lame de cuivre est attaquée et qu'il ne s'y fait pas de dépôt de mercure. Il semblerait qu'après alcalinisation de la solution (*a*) avec HONa , puis réacidification très légère par NO^3H , cette attaque de la lame de cuivre ne doive pas se produire ? Il n'en est rien. Dans ces conditions, nous avons été amené à opérer ainsi : la solution (*a*) est fortement alcalinisée par HONa , les oxydes de cuivre et de mercure recueillis et lavés sont ensuite dissous dans 10 à 15 cc. d'eau azotique au $1/10^e$, et c'est dans ce liquide que l'on plonge la lame de cuivre. La présence simultanée de l'ion Cu et de l'ion Hg dans le liquide ne gêne pas la précipitation sur la lame de cuivre qui reste inattaquée.

En suivant cette technique, nous avons pu déceler avec certitude au moins $1/10^e$ de milligramme dans un litre d'eau.

Technique permettant de caractériser de très faibles quantités de mercure dans l'urine et dans les tissus.

A. — CAS DE L'URINE.

Un litre d'urine est mis dans un ballon de deux litres environ. On ajoute 100 cc. d'acide chlorhydrique et 2 à 3 grammes de chlorate de potassium. On adapte au ballon un réfrigérant ascendant, on porte à ébullition, et de temps en temps on ajoute une petite pincée de ClO^3K par l'orifice du réfrigérant jusqu'à concurrence de 3 grammes environ. Au bout d'une demi-heure à trois quarts d'heure, le liquide est presque incolore; laisser refroidir légèrement avant d'enlever le réfrigérant. Verser par l'ouverture supérieure quelques centimètres cubes d'eau distillée. Ajouter 0,50 environ de SO^4Cu en solution, puis ajouter 25 cc. de solution d'hydroxyde de sodium

(D : 1,33). Dans ce liquide encore acide faire passer un courant de SH^2 . Traiter ensuite le mélange $\text{SCu} + \text{SHg}$ comme il est indiqué plus loin à propos des liquides de destruction d'organes.

Résultats. — En suivant cette technique, nous avons pu déceler 0 mg. 1 de mercure dans un litre d'urine, ainsi que le témoigne la photographie marquée (ur — 0,1).

Il est même possible, en opérant très soigneusement, de retrouver 0 mg. 05 de mercure dans un litre d'urine.

B. — CAS OU LE MERCURE EST NOYÉ DANS UNE GRANDE MASSE
DE MATIÈRES ORGANIQUES (MASSES MUSCULAIRES,
PARENCHYMES VISCÉRAUX, etc.)

Comme il est absolument nécessaire d'isoler le plus possible le mercure de la gangue organique qui le renferme, notre choix s'est tout d'abord porté sur la méthode si simple et si originale « de destruction des matières organiques » de M. DENIGÈS.

I. — Dans certaines de nos recherches, nous avons donc employé le procédé de M. DENIGÈS, en nous arrêtant, comme il le conseille, à la première phase, après solubilisation et désagrégation des organes.

« 200 grammes de substance en fragments grossiers sont introduits dans une capsule de porcelaine de 2 litres environ, avec 160 cc. d'acide azotique à 40° B; ajouter 2 cc. d'une solution de permanganate de potassium à 1 p. 100. Chauffer légèrement. Après un temps qui varie de un quart d'heure à une demi-heure, on ajoute 160 cc. d'eau distillée et on ramène le mélange à une douce ébullition qu'on maintiendra pendant une dizaine de minutes. Enlever du feu et faire flotter la capsule sur de l'eau froide contenue dans une grande terrine. Quand les graisses seront solidifiées, décantier le liquide dans une capsule de 2 litres, au moyen d'un entonnoir muni d'un tampon d'amiante; réunir le résidu graisseux dans une capsule avec 80 cc. d'eau bouillante, agiter jusqu'à fusion et division complète de la graisse dans le liquide.

» Faire refroidir comme précédemment, puis décantier sur le même tampon d'amiant qui a déjà servi. Laver à deux reprises à l'eau froide chaque fois avec 40 cc. Tous les liquides de décantation et de lavage étant réunis dans la même capsule, on ajoute 8 cc. d'acide sulfurique pur, on couvre avec un entonnoir à col coupé près de l'évasement, puis on porte à une douce ébullition de manière à réduire le liquide à un peu moins de 200 cc. On laisse refroidir; on rince, et on complète à 200 cc. »

Ce liquide de destruction était traité, comme nous allons l'indiquer plus loin, après alcalinisation, puis réacidification par ClH .

II. — Les sels de mercure étant volatils et facilement entraînés par la vapeur d'eau, en traitant les organes comme il vient d'être décrit, il y a certainement des pertes. Aussi avons-nous modifié la technique de façon à les éviter le plus possible. Pour cela, la destruction de la matière organique était faite en milieu nitro-sulfurique dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant; un complément de destruction était ensuite réalisé par l'acide chlorhydrique et le chlorate de potassium. On arrive ainsi à obtenir un liquide légèrement coloré.

Mode opératoire.

200 grammes de substance, finement divisée avec un hachoir mécanique, sont mis en contact avec 160 cc. d'acide azotique à 40° B pendant 3 ou 4 jours dans un ballon de deux litres à long col. Agiter la masse de temps en temps. Ajouter 8 cc. de SO_4H^2 pur, installer le réfrigérant ascendant, chauffer. Dès que l'attaque commence, chauffer très légèrement, et laisser ainsi une à deux heures, jusqu'à ce que la substance soit dissoute. Verser ensuite dans un récipient et refroidir. Séparer le gâteau de graisse. Remettre le liquide de destruction dans le ballon; ajouter HONa jusqu'à réaction alcaline; verser 100 cc. de ClH , 5 à 6 grammes de ClO^3K , remettre le réfrigérant et porter à légère ébullition que l'on maintient une heure; en ajoutant de temps en temps par

le haut du réfrigérant quelques pincées de chlorate de potassium. Au bout de ce temps, le liquide a une teinte jaune plus ou moins pâle; laisser refroidir et filtrer.

Traitement des liquides de destruction en vue de la recherche du mercure.

Le liquide est additionné d'un léger excès de HONa , puis acidifié par ClH , on y ajoute 0 g. 50 de SO^4Cu , on le porte à 50 degrés environ et l'on fait passer pendant une demi-heure un courant de SH^2 . Laisser reposer vingt-quatre heures, décanner, puis recueillir le précipité de sulfure sur un petit filtre.

Introduire filtre et précipité dans un vase d'Erlenmeyer contenant 20 cc. de ClH et 10 cc. de NO^3H , puis porter juste à l'ébullition, puis agiter quelques instants pour faciliter l'attaque des sulfures; porter de nouveau à ébullition dans les mêmes conditions, agiter et recommencer cette opération à plusieurs reprises, enfin laisser reposer. Etendre d'eau, filtrer. Précipiter les métaux par un léger excès de HONa . Laisser reposer quelques heures. Décanner, centrifuger le résidu de manière à l'essorer le plus possible.

Dissoudre les hydroxydes ainsi isolés dans 4 cc. de NO^3H , ajouter ensuite quelques centimètres cubes d'eau distillée et filtrer. Rincer le tube à centrifuger avec un peu d'eau distillée et verser sur le filtre. On doit obtenir ainsi 10 à 15 cc. de liquide.

Plonger dans ce liquide l'extrémité aplatie d'un fil de cuivre (que l'on a préalablement porté au rouge, puis décapé par NO^3H et lavé à l'eau courante). Laisser en contact trois jours, retirer le fil de cuivre, le laver, le sécher et le laisser en contact pendant trois quarts d'heure avec le papier réactif de Merget

NOTA. — Si, au bout de ce temps, la tache est à peine perceptible ou même imperceptible, ce qui arrive si la solution ne contient que de faibles quantités de mercure, remettre la lame à la même place dans le papier réactif et laisser de nou-

veau trois heures en contact. Nous avons, en prolongeant ainsi le contact, retrouvé 0 mg. 05 de mercure dans 1 litre d'urine et dans 200 grammes de foie, alors qu'après trois quarts d'heure seulement les résultats semblaient négatifs.

DISCUSSION. — Le complément de destruction réalisé par ébullition avec ClH et ClO^3K n'est pas inutile. On peut se rendre compte, en effet, que le liquide, d'abord très brun, devient jaune plus ou moins pâle par ce traitement.

Ceci est d'ailleurs confirmé par les expériences suivantes relatives au chien n° 2 traité comme il est indiqué page 66.

200 grammes de foie de ce chien ont été détruits suivant la méthode de M. DENIGÈS et le liquide de destruction amené à un volume de 200 cc. que l'on divise en deux. Sur une première partie de 100 cc., on complète la destruction par le mélange $\text{ClH} + \text{ClO}^3\text{K}$.

Les deux liquides sont ensuite identiquement traités, comme nous l'avons indiqué, pour isoler le mercure :

La tache (1), qui correspond à la première moitié du liquide de destruction, est beaucoup plus nette que la tache (2) correspondant à la seconde portion, comme en témoignent les photographies 1 et 2.

LIMITE DE SENSIBILITE ATTEINTE PAR CETTE METHODE

Ce mode opératoire présente l'avantage d'éviter le plus possible les pertes qui ont lieu au cours de la destruction de la matière organique par les procédés ordinaires et permet d'atteindre une limite de sensibilité assez grande, comme le prouvent les expériences suivantes.

Nous avons à plusieurs reprises détruit par cette méthode 200 grammes de foie additionnés de 0 mg. 10 de mercure, et toujours nous avons obtenu sur le papier sensible des taches absolument indiscutables (photographies 10, 11, 12). Avec 0 mg. 3 dans 200 grammes de foie, nous avons obtenu une tache très nette (photographie 13).

Les mêmes expériences renouvelées avec 0 g. 05 de mercure ne nous ont pas donné des taches permettant d'être très affir-

matif (photographies 8 et 9). Nous pouvons donc conclure qu'à l'aide de cette méthode, en opérant sur 200 grammes de tissu, on peut retrouver 0 mg. 5 de mercure par kilo.

Ces résultats nous semblent montrer indiscutablement que cette méthode peut être appliquée utilement à la recherche toxicologique du mercure.

Méthodes de dosage de faibles quantités de mercure.

Au cours de nos recherches, nous avons dû recourir suivant les cas, à des méthodes de dosage différentes :

1° Pour le dosage de quantités relativement élevées de mercure, nous avons utilisé la méthode cyano-hydrargyrimétrique de M. Denigès;

2° Pour les petites doses, nous avons encore utilisé cette méthode et celle de M. Labat, mais ces méthodes ne sont guère applicables que si le milieu renfermant le mercure est relativement simple;

3° Dans les milieux complexes, nous avons dû recourir à la méthode de Merget.

MÉTHODE DE M. DENIGÈS POUR LES TRÈS FAIBLES DOSES DE MERCURE

Les réactifs nécessaires sont :

Solution de CyK N/100;

Solution de NO_3Ag N/100;

I K à 5 p. 100.

Pour faire le dosage, amener la solution à doser à la neutralité avec de l'ammoniaque; ajouter 5 cc. de CyK N/100, puis 1/2 cc. de NH_3 , quelques gouttes de I K et verser le NO_3Ag N/100 en agitant et jusqu'à obtention d'une légère opalescence.

Cette méthode est très sensible et facilement utilisable.

Pour avoir une idée exacte de son exactitude, empruntons quelques chiffres de M. Denigès [26].

« 1 cc. de solution à 1 gramme de Cl_2Hg p. 1.000 additionné de 4 cc. d'eau et successivement de 5 cc. CyK N/100 de quelques gouttes de I K a nécessité 4 cc. 6 de NO_3Ag N/100.

$(5 - 4,6) \times 0,96 \times 2,71 = 1 \text{ mg. } 04$ de Cl^2Hg dans la prise d'essai, au lieu de la dose théorique de 1 milligramme. »

Ce résultat se passe de commentaires, la méthode est donc très exacte. Aussi M. DENIGÈS conclut avec raison :

« L'universalité de la méthode cyanohydrargyrimétrique est complète. »

MÉTHODE DE M. LABAT [30].

Principe. — En traitant une solution de sel de Hg très dilué par quelques gouttes d'une solution d'hydrosulfite, il y a réduction de Hg au sein du liquide sous forme pour ainsi dire colloïdale, et le louche observé est, dans certaines limites, proportionnel à la quantité de métal contenu dans la solution. On peut alors, par comparaison avec des étalons, en doser des traces comme on peut le faire pour l'arsenic avec le réactif de BOUGAULT.

Réactif. — On peut se servir de l'hydrosulfite de sodium du commerce. En prendre une petite pincée et faire dissoudre dans un tube à essai. Filtrer. La solution est prête à employer. On peut aussi employer l'hydrosulfite sodico-zincique. L'inconvénient est de le préparer au moment de l'emploi. Pour cela, prendre 2 grammes de grenaille de zinc très pur, les mettre dans un tube à essai avec 5 cc. de solution de sulfite acide de sodium (bisulfite du commerce) à 36-40°; plonger le tube dans l'eau froide et l'agiter de temps en temps; au bout de cinq minutes, le liquide surnageant le zinc peut être employé; ce réactif peut être utilisé pendant les dix minutes qui suivent sa préparation, mais il se décompose rapidement.

Étalons. — Pour effectuer les dosages dans d'excellentes conditions, il faut diluer la solution de façon à ce qu'elle contienne une dose de métal comprise entre 2 et 15 milligrammes par litre, au-dessus les louches seraient assez difficiles à comparer à cause de leur intensité.

MODE OPÉRATOIRE. — On prépare d'avance des étalons allant en décroissant de 15 à 2 milligrammes par litre, en mettant 2 cc. de chacune des solutions et en y ajoutant 1 cc. d'ammoniaque, puis 10 gouttes du réactif à l'hydrosulfite.

On prend de même 2 cc. de la solution à doser et on ajoute 1 cc. d'ammoniaque et 5 gouttes de réactif à l'hydrosulfite. On compare le trouble de la solution à doser avec celui des étalons et on en déduit la quantité de mercure.

MÉTHODE DE MERGET.

Cet auteur a montré que son procédé d'identification du mercure pouvait être transformé en une méthode de dosage par la comparaison des teintes obtenues sur le papier réactif.

Il est indispensable que les solutions étalons et à doser soient amenées au même volume et sensiblement au même degré d'acidité, que les fils de cuivre soient identiques, qu'ils plongent également dans le liquide, que la durée d'immersion soit la même ainsi que celle du contact avec le papier sensible.

Voici, d'ailleurs, l'opinion de l'auteur sur sa méthode :

« Le procédé d'analyse qualitative des liqueurs mercurielles par le cuivre et l'azotate d'argent ammoniacal est facilement transformable en procédé d'analyse quantitative, et je l'ai assez fréquemment employé comme tel dans mes recherches sur le mode de répartition du Hg dans les divers organes des animaux intoxiqués pour affirmer la possibilité de l'introduire utilement dans la pratique. »

En consultant les photographies des taches, on reconnaîtra le bien-fondé de cette opinion.

La tache α représente l'impression du papier réactif par une lame de cuivre ayant plongé dans 10 cc. d'une solution azotique au 1/10^e, contenant 0 mg. 005 de mercure.

La tache β représente l'impression produite dans les mêmes conditions par 0 mg. 01.

La tache γ par 0 mg. 02.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

L'ABSORPTION DU MERCURE FINEMENT DIVISÉ

Nous verrons plus loin que, à poids égal, du mercure finement divisé émettait beaucoup plus de vapeurs que du mercure coulant; aussi est-ce pour rendre le métal beaucoup plus absorbable par l'organisme que l'on a songé à l'administrer sous la forme éteinte.

Le résultat cherché est-il vraiment obtenu ? Certains auteurs ont prétendu qu'à cet état de division le mercure était directement absorbé par la muqueuse intestinale; mais le fait a été nié par Rindfleisch. Cet auteur a, en effet, constaté :

1° Que si la muqueuse intestinale est saine, il n'y a aucune absorption de mercure;

2° Que si, parfois, il a observé la présence du mercure dans les globules blancs des ganglions mésentériques, cette absorption était uniquement due au fait que la muqueuse intestinale était le siège d'ulcérations. Ces ulcérations présentaient un type bien défini et ressemblaient à celles qui se manifestent dans les intoxications par le sublimé. Aussi en concluait-il que toutes les fois qu'il y a absorption une partie du métal a été transformée en chlorure dans les cavités digestives.

Cette formation de chlorure de mercure II (Cl_2Hg) aux dépens du mercure coulant aurait lieu, d'après Miahle, dans l'estomac et dans l'intestin, sous l'influence des chlorures alcalins.

Blarez ne nie pas l'absorption du mercure; quant à la formation *in vivo* du sublimé, il l'attribue, principalement, au fait que dans le mercure administré il y a de l'oxyde. Voici, d'ailleurs, ce qu'il dit :

« Les préparations mercurielles à base de mercure coulant agissent, lorsqu'elles sont ingérées, non seulement par le mercure métallique divisé qu'elles contiennent, mais surtout par l'oxyde mercurique qui s'y trouve contenu, oxyde qui contracte facilement combinaison, principalement avec les chlorures alcalins. »

Cependant, Merget ne pense pas qu'il se forme quantité appréciable de chlorure de mercure II par action des chlorures alcalins sur le mercure divisé.

« Quand on administre, dit-il, une préparation mercurielle qui est authentiquement à base de mercure métallique, il est possible que ce métal, sous l'influence des chlorures alcalins de l'économie, se transforme en bichlorure; mais cette transformation est très lente à se produire, et jamais, par conséquent, ce sel qui en résulte ne se trouvera en quantité suffisante dans les cavités digestives pour irriter trop vivement la muqueuse; il ne manquera pas d'arriver que cette irritation soit assez faible pour passer à peu près inaperçue, et l'absorption mercurielle en sera d'autant diminuée. Au contraire, si la préparation nominale à base de mercure contient, à l'insu de celui qui la donne, des proportions notables d'oxyde mercurique, la formation de bichlorure dans les voies digestives suivra de très près l'ingestion, et les lésions des muqueuses gastro-intestinales seront alors d'une gravité exceptionnelle, et en même temps il y aura un accroissement marqué dans l'absorption du mercure. »

Ainsi donc, pour Blarez et Merget, il semble que le mercure métal, coulant ou divisé, mais parfaitement pur de tout produit d'oxydation, traverserait impunément l'organisme sans rien lui céder, mais que, dans les rares cas où il y aurait absorption, celle-ci serait imputable à la présence ou à la formation de l'oxyde.

Voici, d'ailleurs, la conclusion de Merget :

« On peut affirmer qu'il n'y a pas, à proprement parler, d'action physiologique du mercure divisé ingéré, car celle qu'on observe localement dans certains cas d'ingestion ne lui est nullement imputable, elle provient soit des composés mercuriels, auxquels il donne naissance par suite des transformations chimiques qu'il subit dans le canal alimentaire, soit de celles qui ont pour cause son altération plus ou moins profonde dans la préparation ou dans des excipients mal choisis. Cette action locale, à laquelle il est complètement étranger, lui ouvre les voies pour son absorption en nature. »

La conclusion de ces auteurs est donc nette :

Du mercure à la craie, bien préparé et ne contenant que des traces infimes d'oxyde, traverse l'organisme sans être absorbé et n'en modifie guère, par suite, la physiologie. Comment expliquer, alors, que cette médication ait eu des époques de grands succès; que la pharmacopée anglaise, à l'heure actuelle, y fasse si souvent appel; que Variot et d'autres, de nos jours encore, le préconisent chaleureusement comme antisypilitique chez les enfants, alors que Pillot, par exemple, le déclare, dans ce cas, un médiocre agent thérapeutique ?

Comment expliquer ces alternatives de vogue et d'oubli et de pareilles divergences d'opinion ? Très probablement par l'inconstance du médicament, c'est-à-dire par l'inconstance de son absorption par l'organisme.

Toutes les recherches bibliographiques que nous avons entreprises concernant l'absorption et l'élimination de ce médicament sont demeurées vaines. C'est dans le but de combler cette lacune que nous avons entrepris les études et expériences suivantes :

1° Recherche sur la dissolution et la diffusion du mercure coulant et finement divisé dans différents liquides;

2° Recherche sur l'action dissolvante des liquides de composition voisine des milieux intraorganiques :

a) sur l'oxyde mercure II;

b) sur l'oxyde mercure I;

3° Afin d'être fixé d'une façon définitive sur l'absorption ou la non-absorption par l'organisme du mercure ingéré sous forme d'*hydrargyrum cum creta* pur de tout oxyde et mettant à profit la grande sensibilité de la méthode indiquée, nous avons recherché le mercure :

- a) dans les urines d'êtres humains;
 - b) dans les urines et les viscères de chien.
-

CHAPITRE II

DIFFUSION DES VAPEURS DE MERCURE A TRAVERS LES GAZ

On admet depuis l'antiquité que le mercure exerce sur tous les êtres vivants qui restent longtemps dans son voisinage une action néfaste et que cette action est attribuable à sa volatilité.

Cette propriété du mercure a été universellement reconnue et des expériences nombreuses ont été entreprises pour déterminer la puissance de diffusion des vapeurs mercurielles à travers les masses gazeuses.

A la suite de ses essais, Faraday n'accordait aux vapeurs de mercure qu'un faible pouvoir de diffusion, ne dépassant pas un rayon de quelques centimètres. Mais, en réalité, les méthodes employées par Faraday devaient manquer de sensibilité, car les simples faits d'observation prouvaient que l'action toxique du mercure s'étend sur un plus grand rayon.

C'est ainsi que Davy constata la présence des vapeurs de ce métal à 0 m. 66 au-dessus d'une cuve à mercure.

Brown trouva que la limite supérieure de vaporisation du mercure pouvait s'élever jusqu'à 1 m. 74.

Merget, grâce à sa méthode si sensible du papier à l'azotate d'argent ammoniacal, démontra que cette émission de vapeurs est beaucoup plus intense : il cite une observation faite dans un amphithéâtre de 2.500 mètres cubes, dans lequel on avait placé une cuve à mercure ouverte. Il a pu constater, au bout de trois jours, la présence de vapeurs mercurielles, non seulement au voisinage de la cuve, mais jusque dans les parties les plus reculées de l'enceinte.

Ce grand pouvoir diffusif permet aux vapeurs mercurielles de traverser rapidement les corps poreux (étoffes, papier, etc.).

Mais si le mercure liquide ou mercure coulant est susceptible, à la température ordinaire, d'émettre des vapeurs, sa puissance de vaporisation et de diffusion est accrue considérablement par la division.

L'expérience suivante en fait foi :

On prend 4 flacons d'Erlenmeyer et dans chacun on met sensiblement la même quantité, soit environ 1 gramme de mercure dont on fait seulement varier la forme :

Dans le premier, on met le mercure divisé à l'aide d'un mélange de craie et de charbon;

Dans le second, le mercure divisé à l'aide de Kaolin;

Dans le troisième, le mercure à la craie préparé par réduction suivant la méthode de M. Golse;

Dans le quatrième, enfin, 1 gramme de mercure coulant. On prend la précaution, dans chaque cas, de faire arriver la poudre mercurielle ou le mercure directement au fond du récipient à l'aide d'un entonnoir à longue douille.

On suspend alors, au centre de la partie supérieure de chaque Erlenmeyer, une petite bande de papier à l'azotate d'argent ammoniacal, en ayant bien soin qu'elle ne touche pas les parois.

Au bout de quelques minutes, on constate que les papiers des trois premiers verres commencent seuls à brunir; au bout d'un quart d'heure, la teinte est assez foncée pour être, au bout d'une heure, d'un brun intense, tandis qu'au bout de ce temps, le papier du quatrième verre, qui contient le mercure en nature, commence à peine à se teinter. Cette expérience très simple est, en même temps, très concluante.

CHAPITRE III

DIFFUSION DU MERCURE A TRAVERS LES LIQUIDES

Le phénomène est absolument comparable au précédent, les molécules gazeuses du mercure pénétrant dans les intervalles que laissent libres, entre elles, les molécules liquides, sans cesser d'y conserver leur état de fluide élastique.

Royer [23] a, d'ailleurs, fait une étude très intéressante de la diffusion des vapeurs mercurielles à travers les liquides.

^a BORDIER [31] a montré que la vapeur de mercure se diffuse dans l'eau comme les autres gaz, c'est-à-dire en suivant les mêmes lois qu'eux.

Nous avons fait, pour notre part, quelques essais afin d'étudier quantitativement la diffusion du mercure dans l'eau d'abord, puis dans les liquides de constitution voisine de ceux de l'organisme, enfin dans certains liquides organiques naturels. Nous avons utilisé pour les dosages soit la méthode de Merget, soit la méthode de M. Labat.

D'une manière générale, pour cette étude de la diffusion du mercure à travers les différents liquides, nous avons fait trois expériences types :

1° En mettant en contact le liquide étudié avec du *mercure coulant* :

- a) Avec un petit globule de mercure pesant 1 gramme environ;
- b) Avec une masse de mercure pesant 30 grammes environ.

2° En mettant en contact le liquide étudié avec du *mercure éteint*.

Diffusion du mercure à travers l'eau distillée.

EXPÉRIENCE 1.

1 gramme de mercure coulant est mis dans un vase d'Erlenmeyer avec 100 cc. d'eau distillée. Au bout de trois heures, on décante le liquide, on agite et on prélève 10 cc. Cette prise est additionnée de 1 cc. de NO^3H et portée à l'ébullition; d'autre part, on prépare 3 étalons de 10 cc. de liquide contenant respectivement : 0 mg. 003, 0 mg. 01, 0 mg. 03 de mercure; on ajoute dans chacun 1 cc. de NO^3H . On plonge dans les 4 échantillons la lame de cuivre qu'on laisse environ trente-six heures et que l'on met ensuite en contact avec le papier sensible. On observe que le papier correspondant au liquide d'expérience présente une teinte peu perceptible, correspondant, au plus, à celle de l'étalon à 0 mg. 003.

EXPÉRIENCE 2.

Le petit globule est laissé en contact trente-six heures avec l'eau distillée : la teinte du papier est voisine de celle de l'étalon à 0 mg. 01.

EXPÉRIENCE 3.

Le globule est laissé en contact pendant vingt jours; la teinte est légèrement inférieure à celle de l'étalon à 0 mg. 03.

Nous avons refait les mêmes essais, mais en remplaçant le petit globule de mercure par une masse de mercure pesant environ 30 grammes.

En opérant exactement comme il a été déjà exposé :

Au bout de trois heures, nous avons pu apprécier la présence d'une quantité un peu supérieure à 0 mg. 003. dans la prise de 10 cc.;

Au bout de quarante-huit heures, 0 mg. 03 environ;

Au bout de quinze jours, 0 mg. 06 environ.

En répétant la même série d'expériences avec 1 gramme de mercure divisé, on constate que, grâce à sa grande surface d'émission de vapeurs, ce dernier donne très sensiblement les mêmes résultats que la masse de mercure de 30 grammes.

Diffusion du mercure à travers une solution neutre de chlorure de sodium.

Il résulte des expériences que nous avons faites que les vapeurs mercurielles diffusent simplement dans ce liquide comme dans l'eau distillée, et l'on obtient dans les trois cas le même résultat que précédemment; le métal n'est pas à l'état de sel, car on est toujours obligé de le traiter par l'acide azotique bouillant pour obtenir la précipitation sur la lame de cuivre.

Diffusion du mercure à travers une solution légèrement acide.

Nos expériences ont été faites avec une solution chlorhydrique à 1 p. 1.000; les résultats obtenus sont sensiblement les mêmes que dans les deux cas précédents; les vapeurs mercurielles diffusent simplement dans le liquide sans qu'il y ait attaque du métal; pour obtenir une dissolution du métal, si minime soit-elle, il faut arriver à des concentrations en ClH d'une dizaine de fois supérieure à celle que l'on rencontre dans l'estomac. Les résultats ne sont pas sensiblement modifiés en mettant à l'étuve à 37 degrés les solutions légèrement acides et le mercure.

Voici quelques-unes de nos expériences :

1 gramme de mercure coulant est laissé en contact trois heures avec 100 cc. de ClH à 1 p. 1.000; 10 cc. de liquide traité comme précédemment donnent au dosage environ 0 mg. 005.

Au bout de trente-six heures, on en retrouve 0 mg. 01 environ;

Au bout de vingt jours, 0 mg. 05.

Avec une masse de mercure de 30 grammes, les teintes obtenues sur le papier au nitrate d'argent ammoniacal sont comparables à celles obtenues dans le cas de l'eau distillée.

Les essais du mercure éteint ont été réalisés à l'aide d'un mercure divisé au kaolin, pour ne pas avoir à tenir compte de l'acide disparu par suite de l'attaque du carbonate de calcium. Les résultats sont encore identiques à ceux qu'on obtient avec l'eau pure.

Toutefois, il est à remarquer que, si l'acide chlorhydrique, à cette concentration, n'attaque aucunement le mercure coulant ou éteint, il salifie les vapeurs mercurielles qui ont diffusé à travers la solution. En effet, lorsqu'on met en contact le mercure coulant ou éteint avec l'eau pure ou l'eau physiologique, il faut, pour obtenir la précipitation du mercure sur la lame de cuivre, faire bouillir au préalable le liquide avec de l'acide azotique; dans le cas de la solution chlorhydrique, il suffit de mettre la lame de cuivre directement dans le liquide pour obtenir le dépôt.

Nous avons continué quelques expériences pour déterminer à partir de quelle concentration en acide l'attaque du mercure commence :

Avec une solution chlorhydrique à 7 p. 1.000, on obtient une légère dissolution du métal. Nous avons pu faire les dosages avec la méthode de M. Labat, la quantité de mercure étant suffisante pour donner un louche appréciable.

Un globule de 3 grammes de mercure laissé en contact pendant vingt jours avec une solution chlorhydrique à 7 p. 1.000 indique au dosage 5 milligrammes de mercure environ par litre.

Avec une solution d'acide chlorhydrique au 1/10^e en volume, après un contact de cinq jours, 6 milligrammes par litre environ.

Après un mois de contact, on en retrouve environ 25 milligrammes.

Nous avons fait, également, quelques essais sur le mercure au kaolin avec l'acide acétique au 1/10^e en volume dont nous nous sommes servi pour le dosage de l'oxyde de mercure II.

En mettant en contact 1 gramme de mercure au kaolin préalablement lavé par l'acide acétique au 1/10^e (pour le débarrasser de l'oxyde s'il en contient) avec 20 cc. de cette solution acide pendant un quart d'heure, il n'y a pas de trace décelable de mercure. En laissant en contact plusieurs jours, les résultats sont les mêmes qu'avec l'eau pure.

Action d'un liquide gastrique artificiel sur le mercure.

Nous avons fait plusieurs essais en mettant en contact un gramme de mercure au kaolin avec un liquide gastrique reconstitué (solution chlorurée légèrement acide, additionnée de pepsine et d'un peu de pain). On a laissé à l'étuve à 37 degrés pendant deux heures; le procédé Merget n'a permis de déceler que de très faibles traces de mercure.

Action du suc gastrique naturel sur le mercure.

Nous n'avons pu faire que deux expériences, soit deux repas d'épreuve, par suite de la difficulté de trouver des sujets sains au point de vue gastrique qui veuillent se prêter à ces manipulations désagréables.

EXPÉRIENCE 1.

Le sujet ingère, avec 100 cc. d'eau, 40 grammes de pain et un cachet de 15 centigrammes de mercure à la craie et au charbon. Le repas est retiré une heure après à la sonde. 60 cc. sont recueillis; après filtration, la moitié est employée à faire le dosage de l'acidité de ce liquide gastrique.

Acidité chlorhydrique libre, 1 gramme;

Acidité combinée, 1 g. 50;

Acidité totale, 2 g. 70.

Sur l'autre partie, la recherche du mercure est faite par le procédé Merget. On obtient une teinte à peine appréciable sur le papier sensible.

EXPÉRIENCE 2.

Le même sujet a ingéré, avec un repas d'épreuve identique au précédent, un cachet de 15 centigrammes de mercure au kaolin. Même résultat que précédemment.

On peut conclure de cette série d'expériences que, dans

l'estomac, le mercure ne subit aucune attaque de la part du liquide gastrique, puisqu'on ne retrouve pas plus de mercure que si le médicament avait été en contact avec de l'eau. Il ne peut donc fournir aux liquides de l'organisme, avec lesquels il est en contact, que de très faibles quantités de vapeurs mercurielles.

CHAPITRE IV

INFLUENCE DE LA DIGESTION STOMACALE SUR LES OXYDES DE MERCURE

I. — Oxyde de mercure II.

Le liquide gastrique est essentiellement une solution aqueuse de chlorure de sodium, acide, et dont l'acidité est due en grande partie à la présence de l'acide chlorhydrique libre et de l'acide chlorhydrique combiné aux matières albuminoïdes à leurs divers stades de dégradation. Cette acidité est d'environ 1 gramme par litre d'acide chlorhydrique dans un liquide normal.

Nos essais ont été faits, d'abord sur des solutions aqueuses diluées d'acide chlorhydrique et de chlorure de sodium, puis sur des liquides gastriques artificiels et, enfin, sur des liquides gastriques naturels, au cours de repas d'épreuve.

1° *Action de l'acide chlorhydrique dilué.* — Si l'on met quelques milligrammes d'oxyde rouge de mercure dans 100 cc. d'eau distillée additionnée de 1 p. 1.000 de ClH , en agitant on voit peu à peu disparaître l'oxyde. Au bout de quelques instants, la dissolution est complète, l'oxyde est passé sous forme de Cl^2Hg .

2° *Action d'une solution neutre de ClNa à 8 grammes par litre.* — Le chlorure de sodium semble être sans action sur l'oxyde rouge.

3° *Action d'un liquide gastrique artificiel.* — On met 10 milligrammes d'oxyde rouge dans 100 cc. d'eau acidulée à 1 p. 1.000 par ClH , on y ajoute un peu de pepsine, quelques grammes de pain et on abandonne à l'étuve deux à trois heures. On prélève alors une faible partie du mélange, que l'on traite par l'acide azotique à l'ébullition. On y plonge une lame de cuivre, et, après un contact de vingt-quatre heures, on observe une présence très nette de mercure.

4° *Action du liquide gastrique naturel.* — En répétant la même opération avec du suc gastrique naturel, on arrive aux mêmes résultats.

Nous avons fait, à ce sujet 3 expériences concluantes.

EXPÉRIENCE 1.

On a fait absorber au sujet un repas d'épreuve constitué par 30 grammes de pain et 150 cc. d'eau, en même temps qu'un cachet contenant 5 milligrammes d'OHg divisé dans du sucre en poudre.

Au bout d'une heure et quart le liquide est enlevé par tubage. On en recueille 65 cc. Après filtration, une partie sert à la recherche par le procédé Merget : on constate la présence du mercure; le dosage accuse 2 milligrammes de mercure environ, le reste a dû passer dans l'intestin avec une partie du repas d'épreuve.

EXPÉRIENCE 2.

Le repas d'épreuve est le même que précédemment, mais le cachet contient 10 centigrammes de mercure à la craie et 5 milligrammes d'oxyde rouge. On le retire au bout d'une heure et demie, mais on ne peut en recueillir que 35 cc. Le tubage a été fait trop tardivement, et une grande partie du repas a dû passer dans l'intestin. On ne retrouve au dosage que 1 milligramme de mercure.

EXPÉRIENCE 3.

Faite comme la précédente, mais on retire le repas d'épreuve au bout d'une heure. On en recueille 60 cc. Présence nette de mercure par le réactif de Merget; le dosage donne 2 milligrammes de mercure environ.

Cette série d'expériences permet de conclure que l'oxyde de mercure II est très facilement solubilisé au cours de la digestion stomacale.

II. — Oxyde de mercure I.

Nos essais, comparables aux précédents, ont été réalisés en mettant l'oxyde de mercure I en présence : d'eau, puis d'eau

chlorhydrique et chlorurée, puis de liquide gastrique artificiel et, enfin, de liquide gastrique naturel.

1° 1 gramme d' OHg^2 et 10 cc. d'eau sont laissés en contact à froid pendant trente-six heures. Après filtration et recherche du mercure par le procédé Merget, on ne retrouve pas trace de métal.

Résultat identique en laissant à l'étuve à 37 degrés pendant quatre heures.

2° 1 gramme de OHg^2 et 10 cc. d'un mélange à parties égales de ClH à 3 p. 1.000 et de solution isotonique de chlorure de sodium sont traités comme précédemment : même résultat négatif.

3° 1 gramme de OHg^2 et 10 cc. de ClH à 1 p. 1000 : même traitement que précédemment et même résultat.

4° 1 gramme de OHg^2 et 10 cc. de ClH à 2 p. 1000 sont additionnés d'une pincée de pepsine et d'un peu de pain et mis à l'étuve à 37 degrés pendant quatre heures; on filtre, acidifie et recherche le mercure par le procédé Merget : résultat encore négatif.

5° 1 gramme de OHg^2 et 10 cc. de suc gastrique sont additionnés d'un peu de pain et traités comme précédemment : résultat identique.

6° Il n'a été fait qu'une seule expérience *in vivo*. Le malade a ingéré, en même temps que le repas d'épreuve habituel, un cachet contenant 0 g. 20 de mercure à la craie et 1 centigramme d' OHg^2 . On a retiré au bout d'une heure et demie 50 cc. de liquide. Ce liquide filtré, traité par 4 cc. d'acide azotique et porté à l'ébullition, est mis en contact pendant trente-six heures avec la lame de cuivre. Le papier au nitrate d'argent ammoniacal est à peine impressionné.

Il résulte de ces expériences qu'à l'inverse de l'oxyde de mercure II l'oxyde de mercure I n'est pas solubilisé dans le tube digestif.

CHAPITRE V

PEUT-ON DECELER LA PRESENCE DU MERCURE DANS LES URINES DES SUJETS QUI ONT INGERE DE L'HYDRARGYRUM CUM CRETA ?

Toutes nos recherches bibliographiques sur l'élimination de ce médicament sont restées vaines.

Par contre, nous avons trouvé des renseignements nombreux sur l'élimination du mercure provenant de l'absorption des diverses combinaisons mercurielles couramment employées en thérapeutique; bien qu'abondants, d'ailleurs, les résultats sont souvent peu précis, quelquefois contradictoires, et il est difficile, à leur lecture, de dégager une idée nette sur l'élimination des mercuriaux.

Pour le sublimé, Hallopeau [14] dit que, deux heures après une injection de ce composé, on commence à trouver le mercure dans l'urine; Welander [15] est de cet avis; d'après Schmidt, le temps qui s'écoule entre l'injection et l'apparition de ce métal dans l'urine est de vingt-quatre heures environ. Après l'ingestion de pilules de sublimé à 2 centigrammes, l'élimination débiterait au bout d'un temps variant de deux heures à vingt-quatre heures suivant les auteurs.

Le calomel, après injection, commencerait à être éliminé au bout de une à deux heures (Welander, Gaud) [16], de quatre jours (Schmidt); en ingestion, au bout de cinq à six jours.

L'iodure de mercure I₂ ingéré en pilules, serait vite absorbé, puisque Gaud déclare qu'en général trois heures après l'ingestion d'une pilule de 6 centigrammes on constate l'ap-

parition du mercure dans l'urine; cependant, Linden [17] a vu s'écouler cinq ou six jours avant de retrouver le médicament dans l'urine.

Le début de l'élimination, à la suite de frictions mercurielles, est encore moins connu; les chiffres les plus variés ont été fournis : quelques heures (Gaud), un jour (Welandér), quinze jours (Struster) [18].

Le mercure finement divisé, injecté sous la peau, commencerait à s'éliminer entre le quatrième et le septième jour (Furbringer).

Pour rechercher le mercure dans les urines ayant absorbé l'*hydrargyrum cum creta*, nous avons tout d'abord utilisé la méthode décrite par Merget, mais il nous a été impossible, à l'aide de cette méthode, de retrouver le métal; il s'y trouvait en quantité trop faible et nous n'avons pu arriver à le déceler que par le procédé indiqué page 37. Six personnes ont absorbé ce médicament : deux adultes, quatre enfants. Voici le détail des expériences :

EXPÉRIENCE 1.

Une personne d'une vingtaine d'années a absorbé dans un laps de temps de cinquante jours, 40 cachets dont chacun renfermait 20 centigrammes; au total, 8 grammes environ ont été ingérés, représentant à peu près 3 grammes de mercure métallique finement divisé. Chaque cachet était pris au moment des repas, ce qui assurait un contact de plusieurs heures avec le liquide gastrique. Ce médicament ne contenait pas d'oxyde. L'ingestion de ces 3 grammes de mercure n'a provoqué aucun trouble de quelque nature que ce soit; la santé de la patiente s'est maintenue parfaite. Pendant la première semaine, n'ayant aucune idée sur l'élimination de ce médicament, nous avons fait la recherche sur les urines du jour et sur celles de la nuit; par la suite, un litre environ était prélevé sur les urines de vingt-quatre heures. Nous avons pratiqué 30 examens d'urine par le procédé Merget, et nous n'avons jamais obtenu de lame de cuivre ayant impressionné le papier au nitrate d'argent

ammoniacal. C'est alors que nous avons essayé la méthode indiquée page 37, et grâce à elle nous avons pu déceler le mercure dans l'urine. La première recherche a été faite sur 1.700 cc. d'urine prélevée sur des émissions recueillies pendant trois jours; le médicament était absorbé depuis trente-huit jours. Sur le papier sensible, nous avons obtenu une trace non douteuse. Une deuxième recherche a confirmé les résultats précédents. En traitant comme ci-dessus 1.800 cc. d'urine provenant des quarante-deuxième, quarante-troisième et quarante-quatrième jours; après le début du traitement, il a été obtenu une trace nette. Une troisième recherche effectuée sur 1.200 cc. provenant des quarante-cinquième et quarante-sixième jours nous a donné un résultat identique. Il est donc certain que l'*hydrargyrum cum creta* absorbé *per os* fournit du mercure à l'organisme, puisqu'on en retrouve dans les urines; seulement la quantité est très faible, et le procédé Merget n'était pas suffisamment sensible.

EXPÉRIENCE 2.

Personne de 30 ans, qui a absorbé, durant trois semaines, 19 cachets de mercure à la craie contenant chacun 20 centigrammes de médicament, ce qui représente environ 1 g. 2 de mercure divisé. Nous avons, la première semaine, recherché le mercure dans les urines du jour et dans celles de la nuit; par la suite, la recherche était effectuée sur un litre de ce liquide provenant des émissions de deux jours. Malgré 22 examens d'urine, nous n'avons pu caractériser le mercure; les recherches ont été faites par le procédé Merget.

Il nous a été possible, grâce à l'obligeance de M. le Docteur Rocaz, de faire prendre ce médicament à des enfants en traitement dans son service, ce qui nous a permis de faire des constatations intéressantes.

EXPÉRIENCES 3 et 4.

Les expériences ont été faites sur 2 fillettes, une âgée de 10 ans et l'autre de 6; mais l'une ayant été prise d'une crise de rhumatisme articulaire aigu, l'expérience fut abandonnée. Pendant quinze jours, chacune a pris quotidiennement 0 gr. 10 de médicament; ce dernier n'a amené aucun trouble, et la crise signalée chez l'une d'elles ne peut lui être imputable. Les urines ont été examinées tous les jours pendant la première semaine et tous les deux jours pendant la quinzaine suivante. Il n'a pas été possible de constater, une seule fois, la présence du mercure par le procédé Merget.

Nous avons recommencé nos expériences après avoir mis au point le procédé indiqué page 37. Deux enfants ont absorbé pendant une quinzaine de jours du mercure au kaolin à la dose de 0 g. 10 par jour.

EXPÉRIENCE 5.

Félix..., 8 ans, a pris pendant quinze jours ce médicament; il en a absorbé 1 g. 50. Voici les résultats obtenus :

Premier examen. — 1.700 cc. d'urine prélevés sur l'ensemble de l'émission des trois premiers jours ont été traités par la méthode indiquée ci-dessus. Aucune trace de mercure n'a pu être décelée.

Deuxième examen. — 1.600 cc. d'urine prélevés sur l'ensemble des émissions des cinquième, sixième et septième jours du traitement n'ont pas donné, non plus, de traces appréciables sur le papier sensible.

Troisième examen. — 1.400 cc. d'urine prélevés sur l'ensemble des émissions des quatre jours suivants ont permis de déceler des traces non douteuses de ce métal.

Quatrième examen. — 900 cc. d'urine prélevés sur l'ensemble des émissions des trois jours suivants ont permis de déceler le mercure par une tache très nette dont la photographie est marquée « Félix ».

Le médicament ingéré *per os* par cet enfant ne contenait pratiquement pas d'oxyde; la recherche en avait été faite dans le produit.

EXPÉRIENCE 6.

Elie..., 9 ans, a absorbé douze fois 10 centigrammes de mercure au kaolin contenant 0 g. 0025 d'oxyde rouge de mercure.

Premier examen. — 1.100 cc. d'urine provenant d'un prélèvement fait sur les émissions des trois premiers jours et traités suivant la méthode indiquée page 37 nous ont fourni une tache très faible.

Deuxième examen. — 900 cc. d'urine provenant des cinquième, sixième et septième jours ont donné une tache très nette sur le papier réactif. (V. photographie Elie 1).

Troisième examen. — Un litre d'urine provenant des quatre jours suivants a fourni une tache plus accentuée que la précédente. (Voir photographie Elie 2.)

CONCLUSIONS.

Les résultats obtenus dans ces diverses expériences nous permettent d'affirmer que le mercure métallique divisé passe en faible partie dans l'organisme puisque nous l'avons décelé d'une manière indiscutable. Les résultats négatifs obtenus dans d'autres expériences sont dus à l'insuffisante sensibilité de la méthode primitivement employée.

CHAPITRE VI

EXPERIENCES SUR LES ANIMAUX

Nous avons complété nos recherches sur des animaux soumis à l'ingestion de l'*hydrargyrum cum creta*, et nous nous sommes attaché à rechercher le mercure dans les organes susceptibles de le fixer d'une manière élective, c'est-à-dire le foi et le rein; nous avons pris des chiens comme animaux d'expérience, d'abord parce que leurs organes sont assez volumineux, ensuite parce qu'ils avalent sans les mâcher des boulettes de viande et prennent ainsi intégralement la dose de médicaments qu'on veut leur administrer. Nous avons présidé nous-même à cette administration afin d'éviter toute faute de négligence. En effet, un des chiens prenait chaque matin, en plus du médicament, 5 milligrammes d'oxyde rouge; toute erreur de distribution devait être évitée afin de ne pas fausser les résultats. Il est à remarquer que la plupart des animaux ont augmenté de poids au cours des expériences, cela tient surtout à la nourriture particulièrement abondante qu'ils recevaient.

CHIEN N° 1.

Animal pesant 9 kilos au début du traitement, passé à 10 kilos au moment de la mort, a absorbé, en trente-cinq-jours, 22 cachets contenant un globule de mercure coulant pesant 1 gramme environ; aucun fait ne mérite d'être signalé pendant cette période. 170 grammes de foie et 30 grammes de rein ont été traités par la méthode de M. Denigès. Puis le produit de la destruction légèrement alca-

linisé, réacidifié par ClH et porté à SH^2 sans faire bouillir avec ClO^3K . La photographie 3 montre que de faibles traces de mercure ont été trouvées dans le foie.

CHIEN N° 2.

Animal pesant 4 kg. 500, puis ensuite 5 kg. 500 au moment de l'abatage; a absorbé en trente-cinq jours 28 cachets contenant chacun 30 centigrammes de mercure à la craie préparée suivant la méthode de M. Golse. Rien d'intéressant à signaler au cours du traitement ni à l'autopsie. Il n'a pas été possible de recueillir de l'urine pour y rechercher la présence du mercure. 200 grammes de foie détruit par la méthode nitro-sulfurique ont fourni un liquide qui a été divisé en deux parties, traitées chacune de façon différente. (V. p. 38.) Chacune de ces parties a donné des résultats un peu différents. (V. photographies 1 et 2.)

CHIEN N° 4.

Cet animal a absorbé pendant une période de trente-quatre jours 26 cachets d'*hydrargyrum cum creta* à 0 g. 20, soit en tout 5 g. 20 de médicament représentant 1 g. 90 de mercure métallique. Cet animal pesait 18 kilos au début; le jour où il fut abattu, il pesait 20 kg. 500. Vers le dixième jour du traitement, il eut une violente diarrhée, qui dura environ deux jours; il est probable que ce fut accidentel, et non dû au médicament, le chien n° 5 ayant présenté en même temps les mêmes symptômes.

A l'autopsie, rien d'anormal; les principaux organes étaient sains sans aucune trace d'altération. Ayant constaté que la vessie était pleine, on put recueillir 500 grammes d'urine environ. La recherche du mercure fut faite par la méthode Merget, le résultat fut négatif. 170 grammes de foie et 30 grammes de rein furent détruits par la méthode nitrosulfurique; le liquide obtenu fut ensuite neutralisé, puis acidifié par 100 cc. de ClH ; après avoir ajouté une pincée de ClO^3K , l'opération fut continuée comme il a été indiqué page 39. Le contact de la lame de cuivre avec le papier réactif de Merget nous a permis d'obtenir une tache très foncée. (V. photographie n° 4.)

CHIEN N° 5.

Cet animal a absorbé les mêmes quantités de médicament que le n° 4. Son poids était, au début, de 20 kg. 500 et de 21 kilos à sa mort. Rien de spécial à signaler à l'autopsie. En prélevant les organes, on put recueillir dans la vessie 250 cc. environ d'urine, qui ont servi à faire une recherche par la méthode Merget; le résultat a été négatif. 170 grammes de foie et 30 grammes de rein furent traités comme il vient d'être dit pour le chien n° 4. La présence du mercure dans les organes de cet animal est prouvée par une tache très nette. (V. photographie 5.)

CHIEN N° 6.

Animal passé de 6 kilos à 7 kg. 500 au moment de sa mort. A absorbé en quarante jours 30 cachets contenant chacun 30 centigrammes de mercure au kaolin. Rien d'intéressant à signaler pendant le traitement et au décès de l'animal. Nous n'avons pu recueillir l'urine, la vessie ayant été trouvée vide. 170 grammes de foie et 30 grammes de rein ont été traités comme dans le cas du chien n° 4, et ont permis de déceler une présence très nette du mercure. (V. photographie 6.)

CHIEN N° 7.

Animal pesant 22 kilos au début; 23 kilos à la mort.

A absorbé pendant trente jours 20 cachets de mercure au kaolin renfermant chacun 5 milligrammes d'oxyde rouge; rien à signaler pendant ce traitement. 170 grammes de foie et 30 grammes de rein, traités comme dans le cas du chien n° 4, ont montré la présence extrêmement nette de mercure (V. photographie 7.)

CONCLUSIONS.

Les expériences faites sur les animaux confirment bien les résultats indiqués au chapitre précédent. Le mercure divisé cède bien du métal à l'organisme comme le prouvent les empreintes très foncées laissées sur le papier argentique par les

fil de cuivre ayant trempé dans les liquides des destructions des organes. Même le mercure coulant laisse sa trace dans l'organisme, comme le prouve la première expérience, à la condition toutefois que l'ingestion soit assez prolongée et les méthodes suffisamment sensibles.

TROISIÈME PARTIE

EMPLOI THERAPEUTIQUE

A. — Dans l'hérédo-syphilis.

Si l'on parcourt les ouvrages de thérapeutique, on voit que certains ne mentionnent même pas ce médicament et que d'autres disent simplement à son sujet : « Employé à la dose de 2 à 10 centigrammes pour combattre l'hérédo-syphilis infantile. » C'est qu'en France ce médicament a subi des fortunes diverses.

Les nombreuses formules proposées pour éteindre le mercure (mercure à la craie, graphitique, saccharin, etc., des vieilles pharmacopées) démontrent que, au ^{xvii}^e et au ^{xviii}^e siècle, le mercure coulant avait la faveur du corps médical. Puis vint une période de complet oubli. Il y a quelques années, le Docteur Variot, dont la compétence en pédiatrie est universellement connue, attira de nouveau l'attention des médecins français sur les avantages qu'ils pouvaient retirer du mercure à la craie. Au cours d'un voyage qu'il fit en Angleterre, il se rendit compte de l'emploi justifié de ce médicament et il décida de l'expérimenter dans son service d'hôpital.

Le Docteur Variot cite des cas où des résultats très satisfaisants ont été obtenus.

« En trois semaines, un enfant de 1 an a vu disparaître des lésions papulo-érythémateuses de la plante des pieds, de la région anale, du pavillon de l'oreille, des lèvres et des paupières.

» Chez une fillette de 4 mois, à qui les frictions n'avaient

donné aucune amélioration, en huit jours on a vu diminuer les syphilides des régions abdominale, lombaire, anale, vulvaire, et le poids augmenter de 420 grammes.

» Nous avons expérimenté cette substance chez bon nombre de petits enfants; elle nous a donné des résultats satisfaisants contre les accidents si divers de la syphilis héréditaire et, spécialement, elle nous a servi à faire cesser la stagnation de poids très prolongée dont nous ne pouvions avoir l'explication dans des fautes commises dans l'alimentation. »

Le Docteur Boissard a fait aussi des remarques fort intéressantes sur l'action très favorable du mercure divisé pour stimuler la croissance ralentie des hérédosyphilitiques.

« Je n'ai fait, dit-il en concluant, que contrôler les bons effets d'un médicament très ancien, couramment appliqué en Angleterre et délaissé chez nous. Il me paraît impossible, d'ailleurs, de manier un médicament plus inoffensif et mieux toléré par les nourrissons; jamais je n'ai vu d'intolérance gastrique. En l'empruntant aux Anglais, qui l'ont trouvé excellent contre la syphilis héréditaire, nous ne faisons que reprendre notre bien. Un des grands avantages de l'*hydrargyrum cum creta* sur la liqueur de Van Swieten, c'est de ne pas être irritant pour la muqueuse gastrique, qui est très susceptible à cet âge, même pour de très faibles doses de bichlorure de mercure. »

Le Professeur Marfan, aussi, a employé souvent ce médicament.

Le Docteur Blechmann [22] en est un partisan résolu dans l'hérédosyphilis infantile. Voici l'éloge qu'il en fait :

« Pour aider le traitement recalcifiant de ces rachitismes à prédominance crânienne, de ces croissances qui se font mal, de ces anorexies résistantes, de ces agitations nocturnes, usez de la poudre grise, ce merveilleux médicament qui aide à l'ossification, ferme les fontanelles, redresse les *tibia incurvata*, aplatit les gros ventres flasques. Cette médication *per os*, admirablement tolérée, n'a guère été employée en France que par Variot et Marfan. Inconvénients : elle n'est

pas inscrite au Codex français; elle n'est pas toujours *volontiers et bien préparée*. Ce n'est pas le médicament des grands accidents, où l'on se doit d'employer une médication plus active. »

La poudre grise mérite-t-elle un éloge si grand ? Est-elle un médicament si efficace contre l'hérédo-syphilis ? Il est très difficile de répondre, car les publications à son sujet sont très rares, ensuite parce que l'unanimité n'est pas faite sur sa valeur; on a vu que Pillot [6] la considère comme un médiocre antisiphilitique. Enfin, il est peu employé dans ce but. Actuellement, ce médicament retombe dans l'oubli. D'une enquête que nous avons faite auprès de très nombreux pharmaciens de différentes villes de France, il ressort que son emploi est extrêmement restreint. Il nous a été dit que, dans les hôpitaux d'enfants de Paris, on ne s'en sert guère plus. A l'Hôpital des Enfants de Bordeaux, il est rarement prescrit.

Cet emploi parcimonieux serait inexplicable si les résultats obtenus en thérapeutique étaient toujours satisfaisants; il semble donc que la majorité des praticiens partageant l'opinion de Pillot considèrent ce médicament comme médiocre. Peut-être ont-ils raison, et à l'appui de cette thèse nous pourrions citer certaines de nos expériences dans lesquelles il y a très peu de mercure absorbé au cours de cette médication.

Cependant, pour que des cliniciens de grande valeur, tels que Variot et Marfan, aient préconisé ce médicament et l'aient employé longtemps, il faut vraiment qu'ils aient obtenus d'excellents résultats. Nos recherches peuvent-elles expliquer ces divergences d'appréciation ? Il est certain, comme nous l'avons démontré, que l'*hydrargyrum cum creta* administré *per os* fournit à l'organisme du mercure en quantité très faible. Or, la muqueuse intestinale ne semble pas absorber le mercure ou les vapeurs mercurielles. En cela nous sommes en complet accord avec ce qu'écrivait Merget [5] : « En attestant la complète innocuité du mercure coulant introduit quotidiennement dans les voies digestives, il prouve par cela même la non-ab-

sorption de ce métal par la muqueuse gastro-intestinale. » De plus, des personnes avalant du mercure à la craie pendant des semaines devraient avoir dans leurs urines des quantités appréciables de ce métal si la muqueuse gastro-intestinale était susceptible d'absorber les vapeurs mercurielles comme la muqueuse pulmonaire; car, comme l'a montré Merget, il suffit de respirer les émanations d'une flanelle mercurielle pendant quelques heures pour retrouver dans les urines, peu de jours après, la présence indiscutable de mercure. Mais si la muqueuse intestinale ne semble pas absorber les vapeurs de mercure, il faut alors admettre l'hypothèse qu'elle absorbe le mercure diffusé dans les liquides gastriques ou intestinaux. Nous avons démontré que la quantité de mercure qui se répand dans un litre de liquide inactif sur ce métal est de l'ordre de quelques dixièmes de milligrammes; il est donc probable que la quantité absorbée journellement, grâce à ce médicament, est de cet ordre de grandeur, puisque l'élimination est si minime.

Mais on peut supposer que ces faibles quantités agissent, et il se peut que les bons résultats enregistrés par les maîtres de la pédiatrie soient dus à ce fait. D'ailleurs, l'homéopathie n'est-elle pas une méthode thérapeutique employant les remèdes à doses infinitésimales, et n'a-t-elle pas des succès ? Une autre hypothèse s'impose. Nous avons vu au chapitre II, première partie, que, dans certains modes de préparation, il était ajouté un peu d'oxyde pour faciliter l'extinction du mercure. Nous savons que l'oxyde est solubilisé par le liquide gastrique et nous avons vu par l'expérience avec l'enfant Elie que le passage du mercure de l'oxyde dans l'organisme est rapide, puisqu'on retrouve ce métal, peu après l'absorption, dans les urines. Ne peut-on pas supposer que, dans les cas remarquables signalés par ces cliniciens, le médicament administré contenait de l'oxyde mercurique, tandis que l'*hydrargyrum cum creta* de Pillot et autres ne contenait que du mercure sans trace d'oxyde. Enfin, en terminant, on peut émettre une troisième hypothèse, qui est suggérée par l'examen des expériences qui

ont été faites sur les urines de personnes soumises par nous à cette médication : Chez les adultes, il n'a pu être décelé que des traces faibles de mercure au bout de trente-cinq jours; dans les urines du petit Félix, des traces nettes ont été trouvées au bout d'une dizaine de jours. Il est probable que, chez les enfants, la muqueuse intestinale absorbe un peu de vapeurs mercurielles, et, chez les nourrissons, cette muqueuse serait encore plus perméable aux vapeurs émanées de ce médicament. La quantité de mercure serait alors suffisante, pour que les résultats thérapeutiques soient excellents, ce qui expliquerait les succès signalés par Variot chez une fille de quatre mois et chez d'autres petits enfants.

B. — Dans certaines affections intestinales (entérites, diarrhées, parasitoses).

L'emploi du mercure divisé contre les diarrhées date de longtemps. Des médecins des xvi^e et xvii^e siècles, Antonius Brassavolus, Musitanus [6], utilisaient son action antidiarrhéique. A cette époque, on faisait une thérapeutique symptomatique, très rarement étiologique. On ne connaissait pas l'existence et l'influence des petits parasites intestinaux et des microbes; sans s'expliquer l'action du mercure divisé, on en constatait les bons effets. Trousseau l'employait à la dose de 2 à 3 grains (1 grain = 0 g. 06) contre la diarrhée infantile. Robert (de Lyon) et d'autres praticiens connus ont continué à s'en servir contre les entérites et la dysenterie. Dans l'Officine de Dorvault, le seul emploi signalé est celui-ci :

« A la dose de 5 centigrammes à 20 centigrammes pour combattre la « diarrhée des enfants. »

Voyons quelques expériences qui nous éclaireront au sujet de l'action du mercure sur les parasites et les microbes pendant son passage dans l'intestin.

Boussingault [8], Merget [9], Jodin [10], firent d'intéressantes études sur l'action toxique des vapeurs mercurielles sur les végétaux; si on soumet une plante à leur action, les feuilles sont toujours attaquées et profondément altérées; on

voit des taches, d'abord brunes, puis noires, qui envahissent tout le parenchyme; l'altération s'étend ensuite aux nervures et aux pétioles, elle peut même gagner tardivement la tige.

Ces savants se sont rendu compte que la mort physiologique était certaine avant de constater un symptôme de désorganisation (abolition de la fonction chlorophyllienne, abolition de la résistance à la dessiccation, etc.). Cependant, Merget a montré que si les feuilles sont tuées sous l'influence de ces vapeurs, c'est après des intervalles de temps fort inégaux suivant les espèces. Les différences peuvent être considérables, de quelques heures à plusieurs mois.

Gayon et Dupetit [11], Ferré et Bordier [12], ont expérimenté l'action toxique du mercure sur les micro-organismes. Le *bacterium denitrificans* α , dont l'activité est très grande, s'est développé lentement et péniblement dans un milieu de culture où on avait ajouté du mercure métallique; le *bacterium denitrificans* β n'a pu se développer dans les mêmes conditions. Ferré reconnut que le mercure diffusant ses vapeurs dans les milieux de culture empêchait l'évolution des microbes et détruisait à la longue leur vitalité; par exemple, du charbon sporulé se développe à peine après un séjour de cinq mois en présence de vapeurs mercurielles; après un séjour de six mois, il n'arrive plus à se développer; tandis qu'une culture, témoin, provenant de la même souche, mais ayant été mise à l'abri des vapeurs nocives, ensemencée dans les mêmes conditions, se développe très bien.

L'exposé de ces expériences permet de comprendre que, dans l'intestin, le mercure divisé, par les vapeurs qu'il émet continuellement, a une action toxique sur certains parasites et microbes. Comme les auteurs cités plus haut l'ont remarqué pour les plantes et les micro-organismes, l'effet des vapeurs de mercure n'est pas constant; certains êtres vivants y sont très sensibles, d'autres peu sensibles.

La poudre grise, outre les emplois signalés plus haut, a été prescrite récemment dans la bilharziose intestinale avec quelque succès d'après certains auteurs, et contre les oxyures elle

a donné de bons résultats. Ceci s'explique très bien, puisque les suppositoires à base d'onguent napolitain étaient déjà employés avantagusement contre cette parasitose.

Enfin, dans la lambliose, les résultats ont été fort intéressants, comme en font foi les observations cliniques d'Arnozan [49].

Voici le résumé de l'une d'entre elles, qui est particulièrement instructive : « Un jeune enfant de vingt mois, bien portant jusque-là, commença à présenter un peu de diarrhée, sans caractère alarmant; la diarrhée persistant, différents régimes furent essayés : entre autres le képhir, etc., mais sans aucun succès. L'enfant maigrit, pâlit, tout en se montrant affamé. Les selles étaient peu nombreuses, mais liquides, et l'odeur désagréable. Un jour, un accès de fièvre très violent survint, qui laissa au petit malade un profond accablement (la température rectale était montée à 41°5). Les selles, examinées, révélèrent la présence d'une quantité considérable de kystes de lamblia. Des traitements et régimes variés furent essayés, mais sans succès (bismuth, carbonate de calcium, guarana, etc.). Quelque temps après, rechute prononcée d'entérite et de fièvre. C'est alors que l'*hydrargyrum cum creta* fut essayé. Un paquet de 0 g. 10 pendant deux jours, puis 0 g. 05 pendant quatre jours. A la suite de cette médication, le petit malade s'améliora rapidement. Un mois après, quelques jours de traitement furent encore ordonnés.

» L'examen des selles, pratiqué quelques mois plus tard, a montré qu'il n'y avait plus de lamblies. Il y a actuellement cinq ans que ces faits ont été observés, et, depuis cette époque, la santé de l'enfant est parfaite. »

Ses conclusions sont nettes : « Il semble bien que l'*hydrargyrum cum creta* ait joué dans ce cas un rôle salulaire, car ce médicament est un parasiticide de premier ordre, un peu oublié aujourd'hui. J'ai eu l'occasion de l'employer, dans d'autres circonstances, souvent avec succès. »

D'après cet exposé, l'action thérapeutique de ce médicament est incontestable.

CONCLUSIONS

I. — Le mercure peut être divisé par des procédés mécaniques ou chimiques. Les procédés mécaniques nous ont paru les plus pratiques en raison de leur simplicité; on peut remédier à la durée de la manipulation en éteignant le mercure, comme nous l'avons indiqué, dans un mélange de craie et de charbon, ou, mieux encore, dans le kaolin.

II. — Les composés d'oxydation du mercure, solubles dans les acides très dilués, ne peuvent se produire qu'au cours des triturations prolongées; si l'opération est relativement rapide, et c'est le cas du procédé au kaolin, il ne se forme pratiquement pas d'oxydes.

III. — Le mercure divisé émet plus de vapeurs que le mercure coulant.

IV. — Dans les liquides légèrement acides (repas d'épreuve artificiel, repas d'épreuve retiré de l'estomac humain), les vapeurs de mercure diffusent comme dans l'eau pure; l'oxyde de mercure I est complètement insoluble, l'oxyde de mercure II est très soluble.

V. — Le mercure divisé est absorbé par l'organisme de l'homme et du chien, mais en faible quantité; chez l'homme, il se retrouve de façon appréciable dans les urines, en quantité plus importante chez l'enfant que chez l'adulte. Dans les vis-

cères du chien, le mercure se retrouve en quantité appréciable; il est vraisemblable qu'il en est de même chez l'homme.

Les procédés classiques de destruction des viscères et des liquides organiques sont tous insuffisants pour la recherche du mercure, car ils exposent à des pertes considérables. C'est un inconvénient des plus graves quand il s'agit de décèler de très faibles quantités de ce métal. Aussi avons-nous modifié les techniques de Merget et de M. Denigès de telle sorte qu'il est possible de retrouver 0 mg. 4 de mercure dans un litre d'urine ou dans 200 grammes de viscères (0 mmgr. 5 par kilo). Ces procédés, modifiés, rendront de grands services dans la recherche toxicologique du mercure.

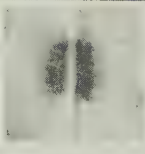
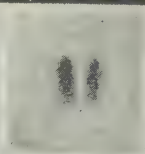
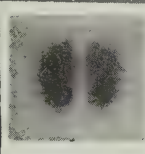
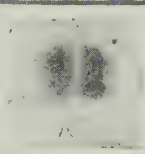
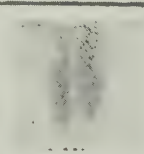
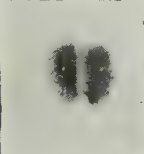
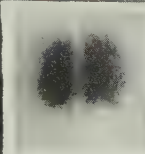
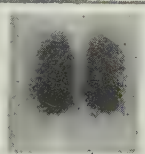
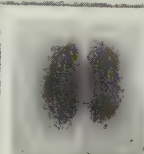
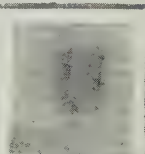
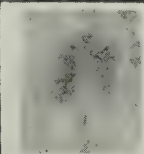
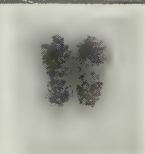
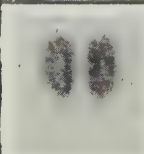
VI. — Enfin nous avons indiqué les emplois thérapeutiques du mercure divisé et nous avons expliqué son action sur l'organisme en nous appuyant sur des expériences soit d'autres auteurs, soit personnelles.

Vu: *Le Doyen,*
C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
L. CHELLE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 22 février 1930.
Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

				
α	β	γ	nr 0,1	Felix
				
Elie 1	Elie 2	1	2	3
				
4	5	6	7	8
				
9	10	11	12	13

17. LINDEN. — *Annales de dermatologie*, 1894.
 18. ST USTER. — *Annales de dermatologie*, 1894.
 19. ARNOZAN. — Lambliose traitée par l'*hydrargyrum cum creta*.
Journal de médecine de Bordeaux, 1926, p. 863.
 20. VARIOT. — Les diverses méthodes pour administrer le mercure
aux enfants. *Journal des praticiens*, 1905, p. 113.
 21. — *Traité d'hygiène infantile*, p. 351.
 22. BLECHMANN. — *Concours médical*, 1922, p. 1951.
 23. ROYER. — Recherche du passage du mercure à travers les
liquides. Bordeaux, Gounouilhou, 1890.
 24. GOLSE. — *Bull. de la Soc. de pharmacie de Bordeaux*, 1928,
p. 231.
 25. REDWOOD. — *Union pharmaceutique*, 1861, p. 35.
 26. DENIGÈS. — *Bull. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, 1921,
p. 145.
 27. WIGGERS. — *Journal de ph. et chimie*, t. XIII, p. 618.
 28. SOUBEYRAN. — *Traité de pharmacie*, t. II, p. 150.
 29. ROYER. — *Mémoire de la Soc. des sciences physiques et naturelles
de Bordeaux*, t. IV, 2^e série, 2^e cahier.
 30. LABAT. — L'hydrosulfite sodicozincique, réactif de quelques
métaux, son emploi en analyse. *Bull. de la Soc. de
pharm. de Bordeaux*, 1906, p. 164.
 31. BORDIER. — Étude sur l'eau mercurielle. *Bull. de la Soc. de
pharm. de Bordeaux*, 1892, p. 231.
 32. SIGALAS et DUPOUY. — *Bull. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*,
1900, p. 237, et Congrès de médecine français de 1900.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION.....	7
PREMIÈRE PARTIE	
CHAPITRE PREMIER. — Emploi du mercure métallique et spécialement du mercure divisé.....	9
CHAPITRE II. — Préparation du mercure à la craie.....	15
CHAPITRE III. — Méthodes adoptées pour la recherche et le dosage de faibles quantités de mercure.....	27
DEUXIÈME PARTIE	
CHAPITRE PREMIER. — L'absorption du mercure finement divisé.....	45
CHAPITRE II. — Diffusion des vapeurs de mercure à travers les gaz....	49
CHAPITRE III. — Diffusion du mercure à travers les liquides.....	51
CHAPITRE IV. — Influence de la digestion stomacale sur les oxydes de mercure.....	57
CHAPITRE V. — Peut-on déceler la présence du mercure dans les urines des sujets qui ont ingéré l' <i>hydrargyrum cum creta</i>	60
CHAPITRE VI. — Expériences sur les animaux.....	65
TROISIÈME PARTIE	
Emploi thérapeutique.....	69
CONCLUSION.....	77
PHOTOGRAPHIES.....	78 bis
BIBLIOGRAPHIE.....	79

